

Aus der Augenklinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

***Prospektive Evaluierung des singulären Nukleotid
Polymorphismus rs2229094 T→C auf dem Tumor Nekrose
Faktor Locus im Hinblick auf die Prädisposition zur Entwicklung
einer Proliferativen Vitreoretinopathie nach Ablatiochirurgie***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Iris Maria Bayer
aus Salzburg

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Armin Wolf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Elke Holinski-Feder
Prof. Dr. med. Thomas Anton Berninger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2018

Inhaltsverzeichnis:

1. Einleitung	7
1.1. Pathophysiologie der Ablatio retinae	7
1.1.1. rhegmatogene Netzhautablösung	7
1.1.2. traktive Netzhautablösung	8
1.1.3. exsudative Netzhautablösung	8
1.2. Formen der Ablatiochirurgie	9
1.2.1. skleraeindellende Operationen	9
1.2.2. pars plana Vitrektomie	9
1.3. proliferative Vitreoretinopathie	11
1.4. Bedeutung genetischer Daten bei der Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie nach Ablatiochirurgie	14
2. Fragestellung und Zielsetzung	15
3. Material und Methoden	16
3.1. Studiendesign und Einschlusskriterien	16
3.2. Datenerfassung	17
3.2.1. epidemiologische Daten	17
3.2.2. präoperative Daten	17
3.2.3. intraoperative Daten	18
3.2.4. postoperative Daten	19
3.4. Material	20
3.5. Probenauswertung	20
3.6. statistische Verfahren	20
4. Ergebnisse	21
4.1. Deskription des Patientenkollektives	21
4.2. präoperative Parameter	23
4.2.1. Linsenstatus	24
4.2.2. präoperativer Visus	24
4.2.3. Ausdehnung der Ablatio	25
4.2.4. Symptombdauer	27
4.2.5. Zahl und Größe der Foramina	27
4.2.6. präoperative Glaskörperblutung	27
4.2.7. präoperative PVR	27

4.2.8. präoperative Makulaanlage	28
4.2.9. präoperative Laser-/Kryotherapie	28
4.3. intraoperative Parameter	30
4.3.1. Operationstechnik	30
4.3.2. Tamponade	30
4.3.3. intraoperative 360° Grad Laserung	31
4.4. postoperative Parameter	32
4.4.1. postoperative Glaskörperblutung	32
4.4.2. Vorderkammerreiz am ersten postoperativen Tag	32
4.5. genetische Daten	34
4.5.1. prädiktiver Wert des Single nukleotid Polymorphismus TNF rs2229094 T→C	35
4.5.2. prädiktiver Wert der andere Single nukleotid Polymorphismen	35
5. Diskussion	37
5.1. Patientenkollektiv	37
5.2. präoperative Parameter	38
5.2.1. Linsenstatus	38
5.2.2. Ausdehnung der Ablatio und Makula	38
5.2.3. präoperativer Visus	39
5.2.4. Symptombdauer	40
5.2.5. Zahl und Größe der Foramina	40
5.2.6. präoperative Glaskörperblutung	41
5.2.7. präoperative PVR	41
5.2.8. präoperative Laser-/Kryotherapie	42
5.3. intraoperative Parameter	42
5.3.1. Operationstechnik	42
5.3.2. Tamponade	43
5.3.3. intraoperative 360° Laserung	43
5.4. postoperative Parameter	45
5.4.1. postoperative Glaskörperblutung	45
5.4.2. postoperativer Vorderkammerreiz	45
5.5. genetische Faktoren	46
5.5.1. Single nukleotid Polymorphismus TNF rs2229094 T→C	46
5.5.2. andere Single nukleotid Polymorphismen	47
6. Schlussfolgerung	49
7. Zusammenfassung	50
8. Literaturverzeichnis:	52

9. Anhang	59
9.1. Abbildungsverzeichnis	59
9.2. Tabellenverzeichnis	59
10. Danksagung	60
11. Eidesstattliche Versicherung	61
12. Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

1.1. Pathophysiologie der Ablatio retinae

Um die Zusammenhänge der hier vorgelegten Arbeit besser verständlich zu machen ist eine einführende Darstellung der Netzhautphysiologie notwendig.

Die Retina entwickelt sich bereits in der 3. Schwangerschaftswoche aus den paarigen Augenbläschen, die durch eine Ausstülpung des Prosenzephalons (=Vorderhirn) entstehen. Die Augenbläschen dellen sich dabei zu einem doppelwandigen Augenbecher ein. Aus der äußeren Wand des Augenbechers entsteht das retinale Pigmentepithel, die innere Schicht differenziert sich zu den neun Schichten der neurosensorischen Netzhaut.

Der kapillare Spalt zwischen diesen zwei Schichten wird Sehventrikel genannt. Eine feste Verbindung zwischen dem retinalen Pigmentepithel und der neurosensorischen Netzhaut besteht nur im Bereich der Papille und der Ora serrata. (Sachsenweger. 2003:248, Lang. 2003:224)

Durch die physiologische Pumpfunktion des retinalen Pigmentepithels wird dieser Spalt aufrechterhalten. Eine Adhäsion der beiden Schichten erfolgt zudem durch den hydrostatisch wirkenden Augeninnendruck sowie durch osmotische Kräfte. (Marmor. 1993:183f). Hinzu kommt die mechanische Verbindung, die zwischen den Außensegmenten der Photorezeptoren und den Mikrovilli des retinalen Pigmentepithels besteht. (Ghazi&Green. 2002:411f)

Kommt es durch einen Flüssigkeitseinstrom in den subretinalen Spalt zu einem Zusammenbruch der Adhäsionskräfte zwischen der neurosensorischen Netzhaut und dem retinalen Pigmentepithel und somit zu einer Abhebung der neurosensorischen Netzhaut, spricht man von einer Netzhautablösung. (lt.: Ablatio retinae, Amotio retinae) (Kampik&Grehn. 2002:101f)

Die Ablatio retinae zählt mit einer Inzidenz von circa 1:10.000 zu den häufigsten visusbedrohenden ophthalmologischen Notfällen. (Grehn. 2012:220)

Je nach Pathogenese werden drei Formen unterschieden:

1.1.1. rhegmatogene Netzhautablösung

Die rhegmatogene Netzhautablösung ist die häufigste Form der Ablatio retinae. Meist ist die rhegmatogene Ablatio Folge einer Glaskörperabhebung, die durch einen degenerativen Flüssigkeitsverlust des Glaskörpers verursacht wird.

Der Glaskörper ist eine geleeartige Struktur, der das Auge von der Netzhaut bis zur Linsenrückfläche ausfüllt. Er besteht überwiegend (98-99%) aus Wasser sowie aus stabilisierenden

Kollagenfibrillen (überwiegend Kollagen Typ 2) und haftet peripapillär (Martegiani-Ring) und an der Makula der Netzhaut an. (Spitzer&Januschowski. 2015:554, Ho. 2002: 33f)

Im Alter kommt es zum Verlust der Elastizität und zur Verflüssigung des Glaskörpers. Durch den physiologischen Volumenverlust zieht sich der Glaskörper zusammen und löst sich von der Netzhaut ab. An den verbleibenden Haftungsstellen übt der kollabierte Glaskörper mechanische Zugkräfte aus, die zu einem Defekt in der Netzhaut führen können (Hufeisenforamen).

In seltenen Fällen entsteht ein Riesenriss, bei dem sich das Foramen um mehr als 90° Grad der Funduszirkumferenz ausdehnt. (Okun. 1961:370f, Rutnin&Schepens. 1967:1063f)

Der verflüssigte Glaskörper kann nun durch diesen Netzhautdefekt unter die Netzhaut gelangen und diese ablösen. (Feltgen&Walter. 2014:12f, Sachsenweger. 2003:293, Heimann 2012a:658f).

1.1.2. traktive Netzhautablösung

Bei dieser Form der Ablatio kommt es zu einer vitreoretinalen Traktion, die schließlich durch Kontraktion der präretinalen Stränge zu einer Netzhautablösung führt. Gründe hierfür können Narbenstränge zum Beispiel nach einer Operation oder einem Trauma sein oder Gefäßeinsprossungen in den Glaskörperraum im Rahmen einer proliferativen diabetischen Retinopathie. (Lang&Lang. 2015:275)

1.1.3. exsudative Netzhautablösung

Bei diesem Krankheitsbild führt eine Störung der Blut-Retina-Schranke zum Eindringen von Flüssigkeit zwischen die neurosensorische Netzhaut und das retinalen Pigmentepithel. Als Ursache findet man meistens intraokulare Tumore (z.B. Aderhautmelanom), exsudative Gefäßerkrankungen (z.B. Morbus Coats) oder intraokulare Entzündungen. (Grehn. 2012:222)

1.2. Formen der Ablatiochirurgie

Eine Ablatio retinae stellt nahezu immer eine Operationsindikation dar, da sie unbehandelt fast immer zu einer Erblindung des Auges führt. Die Grundprinzipien der Operation liegen in der Entlastung der vitreomakulärer Traktionen, dem Umstellen von vorhandenen Netzhautforamina und der Erzeugung von künstlichen Vernarbungen zwischen der neurosensorischen Netzhaut und dem retinalen Pigmentepithel. (Grehn. 2012:325f)

Je nach Vorgehen unterscheidet man die pars plana Vitrektomie mit ursächlichem Lochverschluss ab interno von skleraeindellenden Verfahren mit ursächlichem Lochverschluss ab externo.

1.2.1. skleraeindellende Operationen

Unkomplizierte rhegmatogene Netzhautablösungen werden häufig mit einer skleraeindellenden Operation behandelt. Hierbei wird eine sogenannte Plombe, bestehend aus Kunststoff, von außen unter der Bindehaut an die Stelle des Loches genäht. Die Sklera wird dadurch eingedellt und führt sowohl zu einer Annäherung der neurosensorischen Netzhaut an das retinalen Pigmentepithel als auch zu einer Tamponade des Netzhautforamens. Zudem wird so auch der Glaskörperzug auf die Netzhaut vermindert.

Man unterscheidet je nach Lage zwischen einer radiären und einer limbus-parallelen Plombe. Eine Sonderform stellt die sogenannte Cerclage dar. Hierbei handelt es sich um einen Silikonschlauch der zum Beispiel bei weit voneinander entfernten Löchern auf die ganze Zirkumferenz aufgenäht wird. (Lang. 2002:248f, Heimann. 2012b:751f)

Ist das Netzhautloch am Ende der Operation nicht vollständig tamponiert, kann eine Drainage der subretinalen Flüssigkeit durchgeführt werden. (Sachsenweger. 2003:294).

Für einen sicheren Foramenverschluss wird die Plombenoperation häufig mit einer Kryokoagulation kombiniert. Hierbei wird mittels Kältesonde eine künstliche Vernarbung zwischen der neurosensorischen Netzhaut und dem retinalen Pigmentepithel hergestellt. (Grehn. 2012:225)

1.2.2. pars plana Vitrektomie

Bei komplexeren Ausgangssituationen, wie zum Beispiel bei einem sehr großen oder zentralen Loch oder einer massiven vitreomakulären Traktion, kommt die pars plana Vitrektomie zum Einsatz. (Kampik &Grehn. 2002:103)

Hierbei werden der Glaskörper sowie alle vorliegenden Glaskörpertraktionen ab interno von der

Netzhaut entfernt. Nach Eingabe der schweren Flüssigkeit PFCL (Perfluorcarbon) wird die subretinale Flüssigkeit über den Lochrand aus dem subretinalen Raum gedrängt. So kommt die Netzhaut nach einem Flüssigkeits-Luft Austausch wieder zur Anlage. Um eine Tamponade des Foramens ab interno zu gewährleisten, können unterschiedliche Tamponaden eingesetzt werden. Als Tamponaden werden Luft oder andere nicht-expansive Gase verwendet. Diese werden nach unterschiedlichen Zeiten resorbiert. In einigen Fällen muss eine längerfristige Tamponade erfolgen, hierzu wird hochgereinigtes Silikonöl verwendet, das nach einiger Zeit in einer erneuten Operation wieder entfernt werden muss. Der Rand der Löcher wird zudem über eine ergänzende retinale Endolaserkoagulation zu einer Vernarbung mit der Unterlage gebracht. (Heimann. 2012b:750f, Kreissnig. 2000:25f)

1.3. proliferative Vitreoretinopathie

Unter einer proliferativen Vitreoretinopathie (PVR) versteht man die Ausbildung von avaskulären, fibrozellulären Membranen auf beiden Oberflächen der abgehobenen Netzhaut sowie im Glaskörperraum. Klinisch bezeichnet man diese Membranen auch als Sternfalten. Sie wurden erstmals 1975 von Laqua und Machemer (Laqua&Machemer 1975a:602f, Laqua&Machemer 1975b:913) beschrieben und stellen den häufigsten Grund für das Scheitern einer Ablatiooperation dar.

Die PVR tritt bei ca. 5-10% der PatientInnen mit rhegmatogener Netzhautablösung auf. Bei einer länger bestehenden, nicht behandelten Ablatio retinae kann sich auch präoperativ eine PVR bilden. (Sandner. 2008:225, Charteries et al. 2002:369)

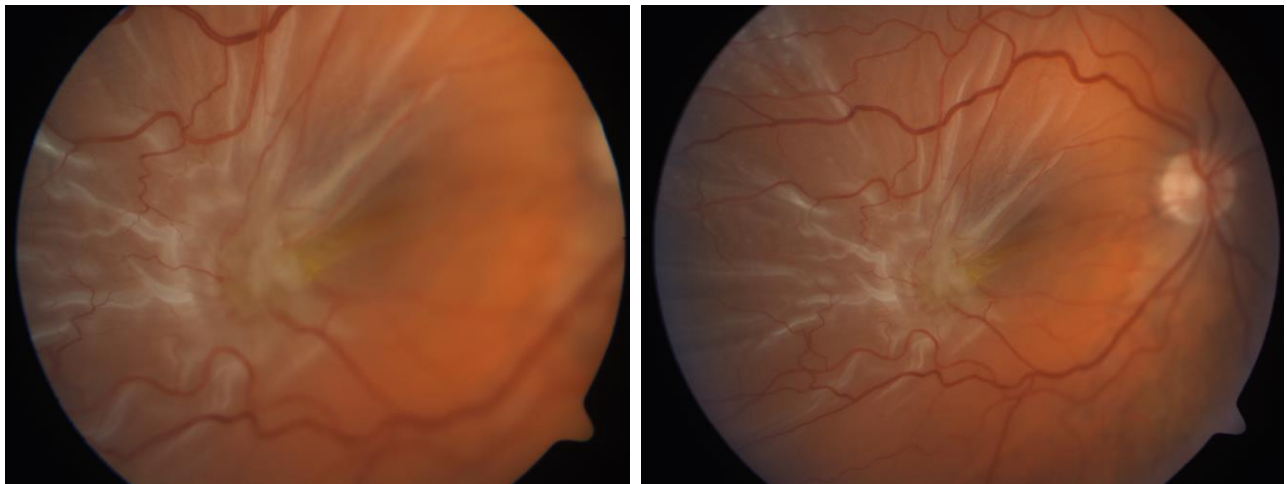


Abbildung 1: PVR-Ablatio

Ursächlich für die Entstehung einer proliferativen Vitreoretinopathie sind im Wesentlichen Zellen des retinalen Pigmentepithels, die bei einer Lochbildung in den Glaskörper geschwemmt werden. Im weiteren Verlauf wandern Makrophagen in den Glaskörperraum ein und es kommt zu einer Proliferation und Dedifferenzierung der Pigmentepithel- und Gliazellen zu Fibroblasten. Eingewanderte Makrophagen und die eingeschwemmten Zellen des retinalen Pigmentepithels fördern wiederum die weitere Zellproliferation und -migration durch die Bildung von Wachstumsfaktoren wie HGF (hepatocyte growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), IL-6 (Interleukin-6), TNF (Tumornekrosefaktor) und TGF- β (Transforming growth factor beta). (Velikay. 1995:6, Iandiev et al. 2010:169f, Hinton et al. 2002:422f)

Einen besonderen Einflussfaktor hat der Transforming growth factor TGF- β , indem er die retinalen Pigmentepithelzellen zur Transformation in fibroblastenähnliche Zellen anregt. Diese fibroblastenähnlichen Zellen können Kollagen und Fibronectin produzieren und bilden die extrazelluläre Matrix. Sie haben die Fähigkeit zur Kontraktion und können so die Netzhaut abheben und Netzhautfalten fixieren. (Nagasaki et al. 1998:78f)

Therapie der Wahl bei der dadurch entstehenden traktiven Ablatio retinae (s.o.) ist die Durchführung einer pars plana Vitrektomie mit Entfernung der traktiven Membranen, häufig in Kombination mit einer entlastenden Retinektomie (Entfernung von Teilen der Retina). (Iandiev et al. 2010:170f)

Eingeteilt wurde die PVR erstmalig anhand des klinischen Bildes 1983 durch das Retina Society Terminology Committee wie folgt (The Retina Society Terminology Committee. 1983:121f):

Stadium	Klinisches Bild
PVR A (minimal)	Trübung des Glaskörpers mit Pigmentansammlung („Tabakstaub“)
PVR B (mäßig)	Fältelung der Netzhautoberfläche, nicht flottierend abgehobene Netzhaut, Netzhautgefäße geschlängelt, eingerollter Lochrand
PVR C (ausgeprägt)	<u>Fixierte Netzhautfalten (so genannte Sternfalten):</u> C1 Netzhautfalten in einem Quadranten der Netzhautoberfläche C2 Netzhautfalten in zwei Quadranten C3 Netzhautfalten in drei Quadranten
PVR D (massiv)	<u>Fixierte Netzhautfalten in vier Quadranten:</u> D1 Weit geöffneter Trichter der Netzhautablösung D2 Enger Trichter D3 Geschlossener Trichter (Papille nicht mehr sichtbar)

Tabelle 1 :PVR-Stadien nach der Einteilung der Retinal Society Classification, 1983

Ziel der Klassifikation ist es, eine einheitliche Einteilung zu schaffen, die es vereinfacht klinische Befunde und Forschungsergebnisse miteinander zu vergleichen. 1991 wurde die Klassifikation von Machemer aktualisiert. In der überarbeiteten Klassifikation in der die Einteilung in Stadium A-C

erfolgt, wurde die biomikroskopische Klassifikation erstmals durch intraoperative Faktoren erweitert. So wird in dieser Klassifikation zusätzlich im Stadium C eine Unterscheidung zwischen anteriorer (a) und posteriore (p) PVR getroffen. Zudem wurde erstmals statt in Quadranten die Ausdehnung des Defektes in Uhrzeiten angegeben.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte, wie auch in vergleichbaren Publikationen, die Klassifikation nach Machemer. (Machemer et al.1991:159f):

Stadium	Klinisches Bild und intraoperative Faktoren
PVR A	Pigmentverdichtung im Glaskörperraum, Glaskörpertrübungen
PVR B	engerollte und irreguläre Netzhautlochränder, Netzhautfältelung, Tortuositas vasorum, erweiterte Mobilität des Glaskörpers
PVR C	Ca 1-12: prä- oder subretinale Membrane, anteriorer Äquator. Cp 1-12: prä- oder subretinale Membrane, posteriorer Äquator.

Tabelle 2: PVR-Stadien nach Machemer, 1991

1.4. Bedeutung genetischer Daten bei der Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie nach Ablatiochirurgie

Durch die reduzierte Visusprognose nach einer postoperativen PVR-Reaktion, ist man besonders interessiert daran diese schwerwiegende Komplikation zu vermeiden bzw. Einflussfaktoren zu erforschen. In den letzten Jahren wurden deshalb viele Studien zu diesem Thema durchgeführt, auch weil sich die Inzidenz der Erkrankung seit den 1980ern kaum verändert hat. (Heimann. 2008:5, Asaria&Charteri. 2006:179)

Vor allem an einer pharmakologischen Therapie zur Prävention einer postoperativen PVR mit Hilfe von antiproliferativen Substanzen wurde intensiv geforscht. Es konnte sich jedoch keine allgemein klinisch anwendbare Therapie etablieren (Wiedemann et al. 1998:550f, Asaria et al. 2001a:1179f).

Ein weiterer Ansatzpunkt der zunehmend an Bedeutung gewinnt und dem auch die vorliegende Arbeit gewidmet ist, ist die Erforschung einer möglichen genetischen Komponente bei der Entstehung einer postoperativen PVR.

Wie bereits weiter oben beschrieben, ist die PVR Folge eines überaktiven Wundheilungsprozesses. Somit spielen auch Entzündungsmediatoren eine wichtige Rolle in der Pathogenese.

Neben zahlreichen klinischen Einflussfaktoren konnte vor wenigen Jahren auch ein genetischer Einfluss beschrieben werden. SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) sind die häufigsten genetischen Variationen und finden sich auf einem Großteil der Basenpaare unseres Genoms.

Im Falle von SNPs bei Entzündungsmediatoren konnte gezeigt werden, dass diese die Schwere einer Entzündung sowie die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren bestimmen. (Todd et al. 2007:857f, Howell et al. 2002:447f).

Einige Studien konnten bereits eine starke Assoziation zwischen der Entwicklung einer PVR und diesen genetischen Faktoren nachweisen. (Rojas et al. 2010:2417f, Pastor-Idoate et al. 2013a:623f, Rojas et al. 2013:1665f) Die Ergebnisse dieser Studien sollen in der vorliegenden Arbeit durch klinische Daten ergänzt und auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Erforschung der genetischen Zusammenhänge hat zum Ziel, neben klinischen Faktoren auch genetische Daten zur Berechnung von HochrisikopatientInnen zu nutzen. Diese HochrisikopatientInnen könnten von einer pharmakologischen Therapie stärker profitieren oder könnten ein modifiziertes chirurgisches Verfahren durchlaufen. Wichtigste Weiterführung wäre aber, den Pathomechanismus der PVR besser zu verstehen und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die primäre Netzhautanlagerate nach Ablatiochirurgie liegt derzeit bei über 90%. Der häufigste Grund für das Scheitern der operativen Therapie stellt die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie dar (s.o.). (Rachal&Burton.1979:480; Pastor. 2002:127)

Um die Erfolgsrate nach Ablatiochirurgie weiter zu steigern, ist es wichtig die Einflussfaktoren zu kennen, die die Entwicklung einer PVR-Reaktion begünstigen, um so herauszufinden welche PatientInnen ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer postoperativen PVR-Reaktion aufweisen.

Aus diesem Grund sollen in der vorliegenden prospektiven Arbeit die prädispositionierenden Faktoren für die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie nach Ablatiochirurgie erforscht werden.

Betrachtet wurden im Rahmen der Studie sowohl klinische als auch genetische Faktoren.

Bei der Suche nach klinischen Einflussfaktoren wurden zunächst epidemiologische, prä-, intra- und postoperative Faktoren evaluiert. Anschließend wurde eine genetische Analyse der bekannten SNPs durchgeführt um prospektiv diejenigen genetischen Faktoren zu überprüfen, die die Entstehung einer proliferativen Vitreoretinopathie nach Ablatiochirurgie begünstigen könnten.

Die vorliegenden Ergebnisse sollen dazu dienen zur weiteren Forschungsarbeit anzuregen, zum Beispiel zum Thema der individuellen Risikoberechnung. Zudem sollen sie dazu beitragen neue Erkenntnisse im Bereich der individuellen Behandlungsmöglichkeiten zu generieren.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign und Einschlusskriterien

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die prospektive Auswertung einer Patientenreihe und deren genetischen Daten.

Eine Fallzahlplanung erfolgte nicht, da die Prävalenz der SNPs in unserer mitteleuropäischen Studienpopulation zu Beginn der Studie nicht bekannt war.

In die Studie wurden PatientInnen eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Juli 2012 bis September 2013 in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität mit einer Abhebung der Netzhaut vorstellten und operativ versorgt wurden. Insgesamt wurden 309 Fälle ausgewertet.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine schriftliche Einverständniserklärung der PatientInnen sowohl für die Durchführung der genetischen Untersuchungen als auch für die Auswertung der darin erhobenen Daten.

Die Operationsmethode, die Sehschärfe, die Ausdehnung der Netzhautablösung sowie das betroffene Auge, Alter oder Geschlecht stellten keine Ausschlusskriterien dar.

Für die Auswahl der zu untersuchenden Gene orientierten wir uns an den Ergebnissen des *Retina 4 Project*, das einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer PVR-Reaktion und Genvariationen auf den Faktoren SMAD 7, TNF Locus, p53 und MDM2 in einer Assoziationsstudie mit einem *candidate Gene-Ansatz* nachgewiesen hat. (Rojas et al. 2010:2417f, Pastor-Idoate et al. 2013a:623f, Rojas et al. 2013:1665f)

Ziel war vor allem die Identifikation eines bestimmten SNPs auf dem TNF locus, der in vorausgegangenen Studien eine starke Assoziation zur Entwicklung einer PVR aufwies. Im Rahmen unserer Studie lag das Hauptaugenmerk der genetischen Untersuchung in der Analyse des TNF_rs2229094. Zudem analysierten wir die SNPs: TNF_rs909253, TNF_rs199964 und TNF_rs2256974. Wir testeten ebenfalls die bereits weiter oben beschriebenen Faktoren MDM2 (Mouse double minute 2 homolog), SMAD7 (Mothers against decapentaplegic homolog) und TP53 (tumor protein p53) um die vorbeschriebene Assoziation zur PVR zu überprüfen. Auch für die Faktoren MMP2 (matrix metalloproteinase-2) und LOX (Lipoxygenasen) wurde eine Assoziation zu inflammatorischen Prozessen und zu der Entwicklung einer PVR-Reaktion nachgewiesen, weshalb sie in vorliegender Studie ebenfalls getestet wurden.

3.2. Datenerfassung

Die Erfassung der Einflussfaktoren erfolgte durch die Auswertung der Krankenakten und der Operationsberichte.

Die einzelnen Parameter wurden hierbei in eine standardisierte Excel-Tabelle eingetragen und anschließend ausgewertet. Fehlende Werte in der Akte wurden mit der Kennzahl 999 markiert und in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt.

Es wurden epidemiologische, prä-, intra- und postoperative Daten erhoben und statistisch ausgewertet. Hierzu zählten:

3.2.1. epidemiologische Daten

- Biologisches Geschlecht (Männlich/Weiblich)
- Alter: In absoluten Zahlen angegeben (Jahre).
- sphärisches Äquivalent: Dieser Wert, der die Refraktion des betroffenen Auges angibt, wurde anhand der Brillen-Werte bzw. der Werte der Autorefraktion folgendermaßen berechnet:
$$\text{Sphäre (dpt)} + (\text{Zylinder(dpt)}/2) = \text{sphärisches Äquivalent.}$$
- betroffenes Auge (Rechts/Links)

3.2.2. präoperative Daten

- Linsenstatus: Das Patientenkollektiv wurde in drei Gruppen eingeteilt:
 1. *Phake PatientInnen* mit klarer Linse oder einer Katarakt. Das Stadium der Katarakt spielte hierbei keine Rolle.
 2. *Aphake PatientInnen*, also PatientInnen ohne eine Linse
 3. *Pseudophake PatientInnen*, hierzu zählen all jene PatientInnen denen bereits eine künstliche Linse implantiert worden ist.
- präoperativer Visus: Ausgewertet wurde die Sehstärke des betroffenen Auges mit bestmöglicher Korrektur (Visus cum correctione). Eine Einteilung erfolgte in 2 Gruppen:
 1. Visus $\leq 0,1$
 2. Visus $> 0,1$

- Ausdehnung der Ablatio: die Ausdehnung der Ablatio wurde anhand der präoperativen Fundusskizze in betroffenen Quadranten angegeben (1-4). Die Funduszirkumferenz wurde dabei wie bei einer Uhr in 12 Stunden eingeteilt und anschließend in Quadranten aufgeteilt (0:00-3:00, 3:00-6:00, 6:00-9:00 und 9:00-12:00 Uhr).
- Symptomdauer: Hier wurde die Zeit (d) zwischen Beginn der Symptomatik und der ersten Vorstellung in der Ambulanz der Augenklinik der LMU berücksichtigt.
- Zahl der Foramina: Es wurde die absolute Zahl der Foramina angegeben, die anhand der postoperativen Fundusskizze und des Operationsberichtes ermittelt wurde.
- kumulative Größe der Foramina: Die Größe der Foramina wurde im Verhältnis zum Papillendurchmesser angegeben.
- präoperative Glaskörper-Blutung: Bewertet wurde mit Ja oder Nein.
- präoperative PVR: Eingeteilt wurde in vorhanden bzw. nicht vorhanden. Als vorhanden wurden nur PVR Reaktionen im Stadium C gewertet. Die Einteilung erfolgte nach der Klassifikation von Machemer (s.o.), eine Differenzierung nach anteriorer und posteriorer PVR C wurde nicht getroffen.
- Makula präoperativ: Unterschieden wurde hier ob die Makula präoperativ anlag oder abgehoben war.
- präoperative Laser-/Kryotherapie: Hier wurde ermittelt ob im Lauf des bisherigen Lebens bei den PatientInnen diese Behandlung an dem betroffenen Auge durchgeführt worden ist.

3.2.3. intraoperative Daten

- Operationstechnik: Hier wurde zwischen der Durchführung einer pars plana Vitrektomie und einer skleraeindellenden Operationsmethode differenziert. (s.o.)
- Tamponade: Wurde bei PatientInnen eine pars plana Vitrektomie durchgeführt, so wurde ausgewertet welcher Glaskörperersatz verwendet wurde. Hierbei wurde unterschieden zwischen Silikonöl, C2F6 (Schwefelhexafluoridgas) oder Luft.
- intraoperative 360°-Laserung: Die Gruppen wurden danach unterteilt, ob diese Laserung intraoperativ durchgeführt oder nicht durchgeführt wurde.

3.2.4. *postoperative Daten*

- postoperative Glaskörperblutung: Bewertet wurde mit Ja oder Nein.
- postoperativer Vorderkammerreiz am ersten postoperativen Tag: Die Stärke des Reizes wurde anhand der vorhandenen Zellen unterteilt in folgende Gruppen:
 1. kein Reiz/keine Zellen
 2. wenige Zellen in der Vorderkammer (+)
 3. einige Zellen in der Vorderkammer (++)
 4. viele Zellen in der Vorderkammer (+++).

3.4. Material

Jeder/Jedem eingeschlossenen/eingeschlossenem Patientin/Patienten wurde präoperativ eine Blutprobe (2ml) in Röhrchen mit EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure) abgenommen. Dies wurde mit der anonymisierten Patientennummer versehen und bis zum Versand bei ca. 5,0° C gekühlt. Anschließend wurden die Blutröhrchen gesammelt per Post an das Humangenetische Labor der Universität in Regensburg verschickt.

3.5. Probenauswertung

Die Analyse der Blutproben fand im Humangenetischen Labor der Universität Regensburg statt. Dort wurde nach Extraktion der DNA aus dem EDTA Blut eine Polymerase Kettenreaktion (PCR), zur Amplifizierung der zu untersuchenden Genabschnitte durchgeführt. Die Identifizierung der Single Nukleotid Polymorphismen erfolgte mittels einer spezifischen Fluoreszenzsonde. Die Sondensequenz wird dabei mit der zu untersuchenden DNA Sequenz hybridisiert. Bei Vorliegen eines SNPs zeigt sich durch eine veränderte strukturelle Umgebung eine Änderung der Fluoreszinintensität.

Die anschließende Auswertung der Ergebnisse der genetischen Untersuchung erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit.

3.6. statistische Verfahren

Sämtliche statistische Auswertungen in der Arbeit erfolgten mittels SPSS 23 und 24. Zur Exploration der Einflussfaktoren auf die postoperative PVR Rate kam der Chi Quadrat Test nach Pearson zum Einsatz sowie der Fishers exakter Test bei Verletzung der Annahmen von Pearsons Chi-Quadrat Test. Die signifikanten Einflussfaktoren wurden abschließend mittels einer Varianzanalyse (One-Way ANOVA) überprüft. Ein p-Werte $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet (Signifikanzniveau 5%).

4. Ergebnisse

4.1. Deskription des Patientenkollektives

Von den 309 in die Studie eingeschlossenen PatientInnen entwickelten 23 PatientInnen (7,4%) eine postoperative PVR. Hierbei wurden nur PVR Reaktionen im Stadium C als postoperative PVR gewertet.

Zur vereinfachten Darstellung wird im folgenden Text das Patientenkollektiv, das postoperativ eine PVR entwickelte als Gruppe A bezeichnet und die PatientInnen, die postoperativ keine PVR entwickelten, als Gruppe B zusammengefasst.

Einen Überblick über die Basisdaten der Studie gibt Tabelle 3:

	postoperative PVR N=23 (7,4%)	keine postoperative PVR N=286 (92,6%)	p-Wert
Alter (Jahre)			0,508
Mittelwert (+/-SD)	62 (+/- 13,1)	59 (+/-12,99)	
Geschlecht			0,973
Männlich	16 (69,6%)	198 (69,2%)	
Weiblich	7 (30,4%)	88 (30,8%)	
Auge			0,419
Rechts	14 (60,9%)	149 (52,1%)	
Links	9 (39,1%)	137 (47,9%)	
sphärisches Äquivalent			0,58
Mittelwert (+/-SD)	-1,45 (+/-3,17)	-1,63 (+/- 4,55)	

Tabelle 3: Übersichtsdaten des Patientenkollektives

In die Studie eingeschlossen wurden 214 männliche Patienten (69,3%) sowie 95 weibliche Patientinnen (30,7%). Das Alter der PatientInnen wurde für den Tag der stationären Aufnahme berechnet und variierte zwischen 20 und 91 Jahren. Der Mittelwert lag bei 60 Jahren (59,6 Jahre). Das sphärische Äquivalent lag im Mittel bei -1,62 dpt (+/-4,49). Für 49 (15,86%) PatientInnen ließ sich kein sphärisches Äquivalent ermitteln.

Abbildung 2. zeigt zur besseren Veranschaulichung die Altersverteilung des Patientenkollektives:

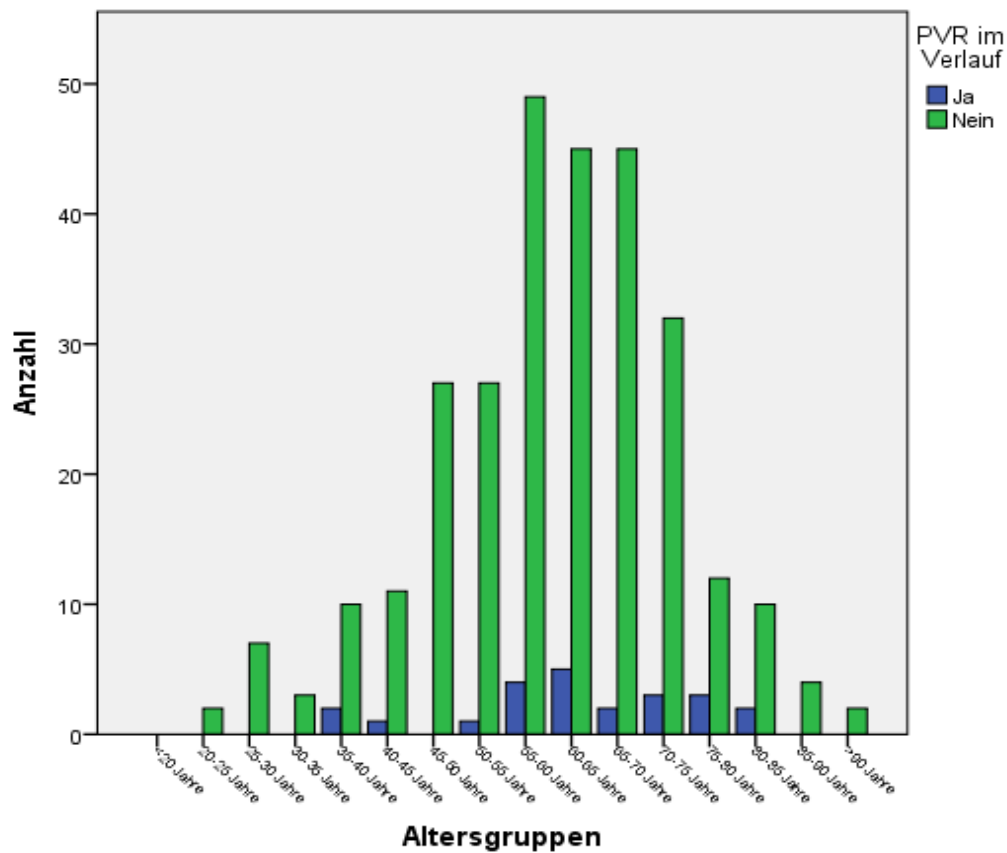


Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektives

Die Abbildung zeigt ein gehäuftes Auftreten der postoperativen PVR in den Altersgruppen von 55 bis 65 Jahren, mit einem Häufigkeitsgipfel in der Gruppe 60-65 Jahre.

Bei der Lokalisation der postoperativen PVR zeigten sich 9 (39,1%) linke Augen sowie 14 (60,9%) rechte Augen betroffen.

Alter, Geschlecht, betroffenes Auge sowie das sphärische Äquivalent zeigten, wie in Tabelle 3 abzulesen ist, keinen signifikanten Zusammenhang zu der Entwicklung einer postoperativen PVR-Reaktion.

4.2. präoperative Parameter

Einen einführenden Überblick über die Ergebnisse der statistischen Auswertung der präoperativen Parameter gibt Tabelle 4:

	postoperative PVR N=23 (7,4%)	keine postoperative PVR N=286 (92,6%)	p-Wert
Linsenstatus			0,455
Phak	13 (56,5%)	180 (62,9%)	
Aphak	1 (4,3%)	6 (2,1%)	
Pseudophak	9 (39,1%)	100 (35,0%)	
präoperativer Visus			0,05
≤ 0,1	15 (65,2%)	126 (44,1%)	
> 0,1	8 (34,8%)	160 (55,9%)	
Ausdehnung der Ablatio			0,001
1 Quadrant	2 (9,5%)	44 (16,7%)	
2 Quadranten	7 (33,3%)	149 (56,4%)	
3 Quadranten	3 (14,3%)	45 (17,0%)	
4 Quadranten	9 (42,9%)	26 (9,8%)	
Symptomdauer(d)			0,47
Mittelwert (+/-SD)	11,91 (+/-21,613)	9,22 (+/-17,904)	
Zahl der Foramina			0,62
Mittelwert (+/-SD)	1,48 (+/-1,648)	2,16 (+/-1,938)	
kumulative Größe der Foramina (im Verhältniss zur Papille)			0,149
Mittelwert (+/-SD)	6,281 (+/-8,999)	4,649 (+/-5,0463)	
präoperative Glaskörperblutung			0,541
Ja	4 (17,4%)	39 (13,6%)	
Nein	19 (82,6%)	247 (86,4%)	
präoperative PVR			<0,001
Ja	8 (34,8%)	20 (7%)	
Nein	15 (65,2%)	266 (93%)	
Makula präoperativ			0,005
anliegend	9 (39,1%)	195 (68,2%)	
abgehoben	14 (60,9%)	91 (31,8%)	
präoperative Laser/-Kryotherapie			0,134
Keine	16 (69,6%)	239 (83,6%)	
Lasertherapie	6 (26,1%)	39 (13,6%)	
Kryotherapie	1 (4,3%)	8 (2,8%)	

Tabelle 4: Überblick präoperative Parameter

4.2.1. Linsenstatus

In der Gruppe der PatientInnen die postoperativ eine PVR entwickelten (Gruppe A), wiesen 56,5% (13) eine klare Linse bzw. eine Katarakt auf. 39,1% (9) der PatientInnen waren Pseudophak und 4,3% (1) Aphak.

In der Vergleichsgruppe (Gruppe B) zeigten sich ähnliche Werte mit 62,9% (180) phaken PatientInnen, 35,0% (100) pseudophaken und 2,1% (6) aphaken PatientInnen. Es ließ sich somit kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachweisen (Exakter Wert nach Fisher: $p = 0,455$).

Die nachstehenden Abbildungen 3 und 4 stellen die Ergebnisse zur besseren Veranschaulichung graphisch dar:

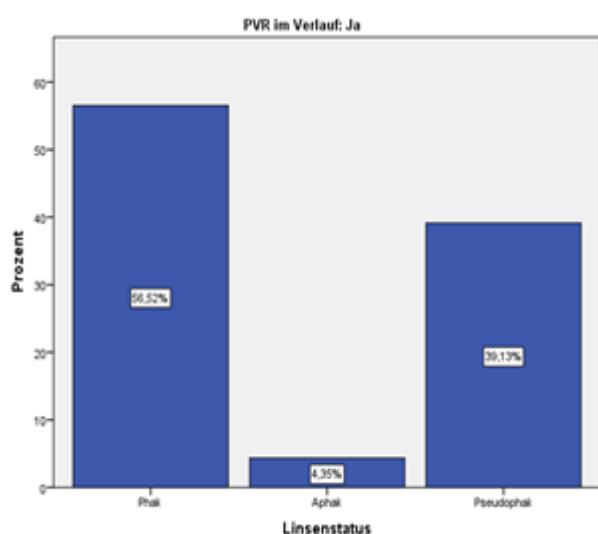


Abbildung 3: Linsenstatus Gruppe A

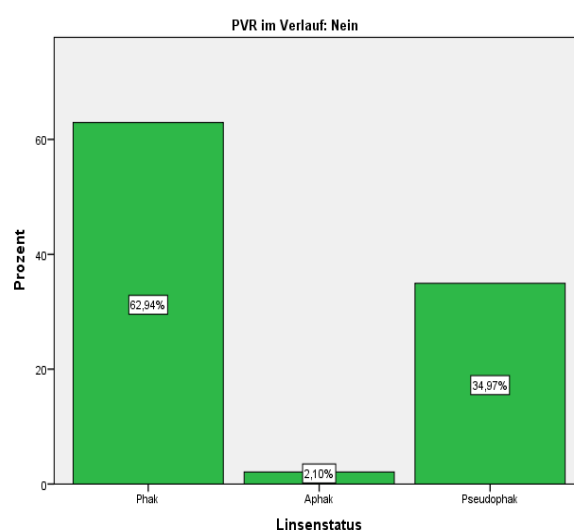


Abbildung 4: Linsenstatus Gruppe B

4.2.2. präoperativer Visus

Die Gruppen A und B zeigten einen deutlichen Unterschied bezüglich ihrer präoperativen Visusfunktion. Der Ausgangsvisus in den beiden Gruppen unterschied sich wie in Abbildung 5 und 6 dargestellt.

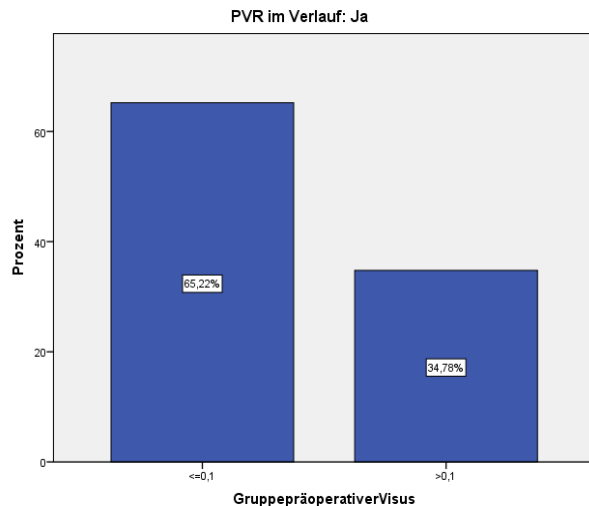


Abbildung 5: präoperativer Visus Gruppe A

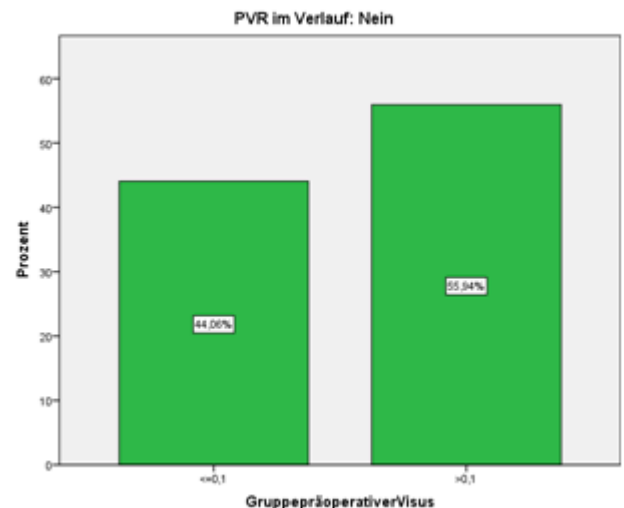


Abbildung 6: präoperativer Visus Gruppe B

Während sich in Gruppe A gehäuft eine Sehschärfe $\leq 0,1$ findet, zeigt sich in Gruppe B ein deutlich besserer Ausgangsvisus. So wiesen 65,2% (15) in Gruppe A einen Visus $\leq 0,1$ auf, in Gruppe B hingegen nur 44,1% (126). In Gruppe B zeigen 55,9% (160) der PatientInnen eine Sehschärfe von $> 0,1$ während in Gruppe A nur 34,8% (8) diesen Visus erreichen. In der statistischen Auswertung konnte ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. (χ^2 -Wert nach Pearson = 3,843 (df=1), $p=0,05$)

Berechnet man die Odds-Ratio so zeigt sich ein Quotenverhältnis für einen Visus $\leq 0,1$ und einen Visus von $> 0,1$ von 2,381 (95% KI 0,978-5,794).

4.2.3. Ausdehnung der Ablatio

In Gruppe A zeigten nur 9,5% (2) der PatientInnen eine Ausbreitung der Ablatio auf einen Quadranten, bei 33,3% (7) der PatientInnen lag eine Ausbreitung auf zwei Quadranten vor, bei 14,3% (3) waren drei Quadranten betroffen und bei 42,9% (9) zeigte sich eine Ausdehnung auf vier Quadranten.

In Gruppe B hingegen zeigten 16,7% (44) der PatientInnen eine Ausdehnung auf einen Quadranten, 56,4% (149) auf zwei Quadranten, 17,0% (45) auf drei Quadranten und 9,8% (26) auf vier Quadranten.

Bei 24 (7,7%) Fällen fanden sich keine entsprechende präoperative Skizze in den Akten.

Abbildung 7 und 8 geben einen ergänzenden graphischen Überblick über die Verteilung.

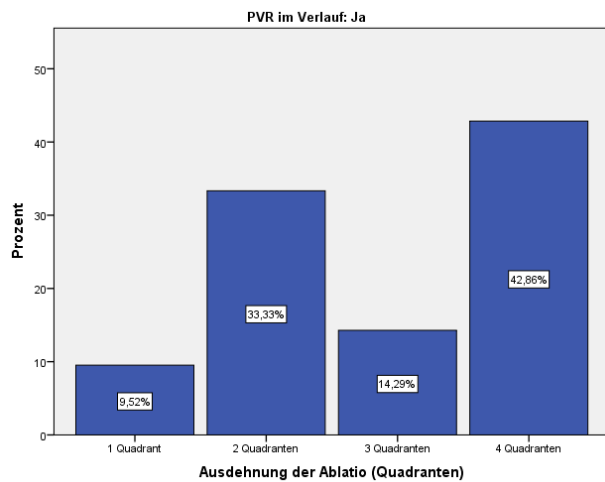


Abbildung 7: Ausdehnung der Ablatio Gruppe A

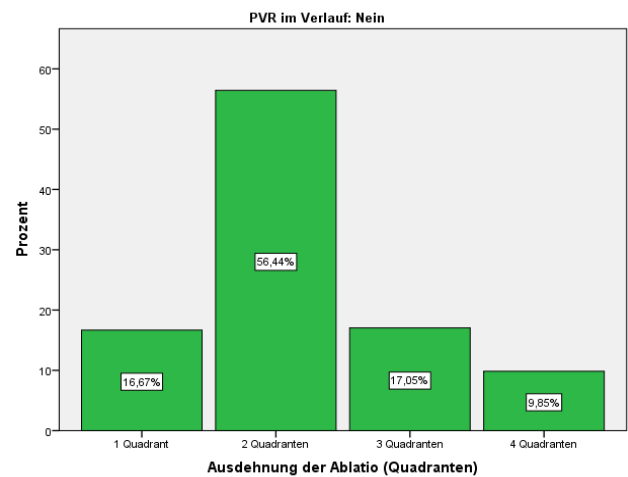


Abbildung 8: Ausdehnung der Ablatio Gruppe B

Während man in Gruppe B eine annähernde Normalverteilung mit einem Peak bei einer Ausdehnung von zwei Quadranten feststellt, zeigt Gruppe A deutlich häufiger Netzhautablösungen mit einer Ausdehnung von zwei und vier Quadranten.

Die Ausdehnung der Ablatio in Quadranten unterschied sich demnach zwischen den Vergleichsgruppen A und B statistisch signifikant (Exakter Wert nach Fisher: $p = 0,001$).

Auch die Odds-Ratio zeigt, dass das Risiko eine postoperative PVR zu entwickeln umso größer ist je mehr Quadranten betroffen sind, also umso größer die Ausdehnung der Ablatio retinae ist.

Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Quotenverhältnis	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
1 Quadrant / 2 Quadranten	0,968	0,194-4,826
1 Quadrant / 3 Quadranten	0,682	0,109-4,279
1 Quadrant / 4 Quadranten	0,131	0,026-0,655
2 Quadranten / 3 Quadranten	0,705	0,175-2,838
2 Quadranten / 4 Quadranten	0,136	0,046-0,396
3 Quadranten / 4 Quadranten	0,193	0,048-0,776

Tabelle 5: Odds-Ratio Ausdehnung der Ablatio

4.2.4. Symptomdauer

Die Dauer der Symptome, wozu Schattensehen, Rußregen oder Photopsien zählen, betrug im Mittel 11,91 (+/-21,613) Tage in Gruppe A, sowie 9,22 (+/-17,904) Tage in Gruppe B. Bei 41 (13,27%) der in die Studie eingeschlossenen PatientInnen konnte die Symptomdauer nicht ermittelt werden. Es zeigte sich zwar eine niedrigere Symptomdauer in Gruppe B, ein statistischer Zusammenhang zwischen Symptomdauer und Entwicklung einer postoperativen PVR konnte jedoch nicht gefunden werden. (Exakter Wert nach Fisher: $p = 0,470$).

4.2.5. Zahl und Größe der Foramina

Der Großteil der PatientInnen wies mindestens ein Hufeisenforamen auf. Der Durchschnittswert lag bei Gruppe A bei 1,48 (+/- 1,648) Löchern bei Gruppe B bei 2,16 (+/-1,938) Löchern. In Gruppe A wiesen die Foramina eine Größe von 6,281 (+/-8,999) Papillendurchmesser auf, bei Gruppe B zeigte sich eine durchschnittliche Foramengröße von 4,649 (+/-5,046) Papillendurchmesser.

Von der Analyse ausgeschlossen wurden 68 (22,0%) Fälle bei denen zwar die Zahl der Foramina nicht aber die kumulative Größe der Foramina im Verhältnis zur Papille ermittelt werden konnte.

Wie aus der statistischen Auswertung erkennbar, zeigen sich in Gruppe A im Vergleich zu Gruppe B weniger, dafür aber größere Foramina. Statistisch signifikant zeigte sich der Unterschied jedoch nicht. (Exakter Wert nach Fisher: $p=0,620/p=0,149$)

4.2.6. präoperative Glaskörperblutung

Eine präoperative Glaskörperblutung wurde bei 17,4% (4) PatientInnen in Gruppe A diagnostiziert, sowie bei 13,6% (39) PatientInnen in Gruppe B. Statistisch ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen. (Exakter Wert nach Fisher: $p = 0,541$)

4.2.7. präoperative PVR

Bei präoperativ aufgetretener PVR-Reaktion kommt es häufiger auch zu einer postoperativen PVR-Reaktion, wie der Vergleich zwischen Gruppe A und B verdeutlicht.

So wiesen in Gruppe A 34,8% (8) PatientInnen eine präoperative PVR auf, in Gruppe B hingegen waren es nur 7% (20). Diesen signifikanten Unterschied (χ^2 -Wert nach Pearson = 19,950 (df=1), $p < 0,001$) sollen Abbildung 9 und 10 verdeutlichen. Die Odds Ratio betrug 7,093 (95% KI 2,686-18,730).

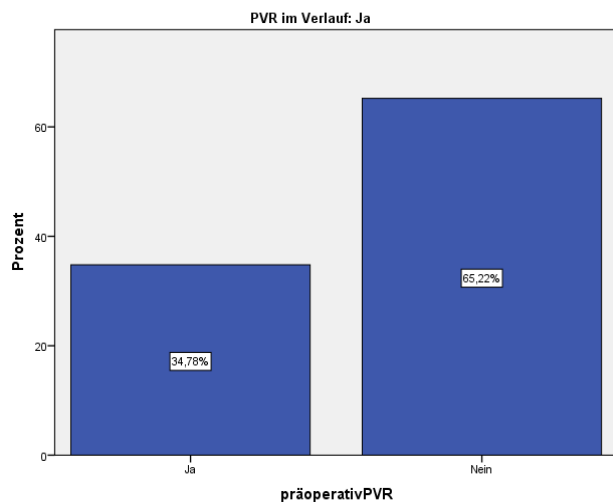


Abbildung 9: präoperative PVR Gruppe A

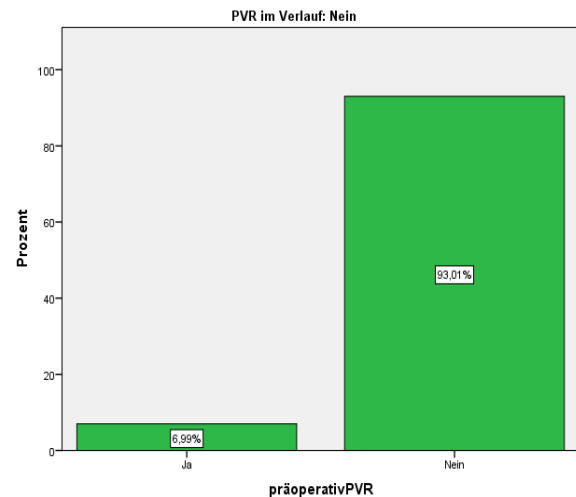


Abbildung 10: präoperative PVR Gruppe B

4.2.8. präoperative Makulaanlage

Bei der präoperativen Funduskopie zeigte sich bei 105 (34%) der PatientInnen eine abgehobene Makula. 13,33% (14) der PatientInnen mit präoperativ abgelöster Makula entwickelten im Verlauf eine postoperative PVR (Gruppe A). Im Gegenzug dazu entwickelten von den 204 (66%) PatientInnen mit präoperativer Makulaanlage nur 4,41% (9) eine postoperative PVR (Gruppe B). Es zeigt sich statistisch signifikant ein gehäuftes Auftreten einer postoperativen PVR bei PatientInnen mit präoperativ abgehobener Makula. (χ^2 -Wert nach Pearson = 8,009 (df=1), $p=0,005$) Auch der Odds Ratio Wert für anliegender Makula im Verhältnis zu abgehobener Makula von 0,3 (95% KI 0,125-0,719) verdeutlicht das erhöhte Risiko bei präoperativ abgehobener Makula eine postoperative PVR zu entwickeln.

4.2.9. präoperative Laser-/Kryotherapie

Bei 45 (14,6%) PatientInnen des gesamten Patientenkollektives wurde präoperativ bereits ein retinale Laserkoagulation und bei 9 (2,9%) eine präoperative Kryotherapie durchgeführt. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Verteilung zwischen Gruppe A und B:

	PVR im Verlauf		Gesamt
	Ja (Gruppe A)	Nein (Gruppe B)	
keine präoperative Therapie	69,6% (16)	83,6% (239)	82,5% (255)
präoperative retinale Laserkoagulation	26,1% (6)	13,6% (39)	14,6% (45)
präoperative Kryokoagulation	4,3% (1)	2,8% (8)	2,9% (9)

Tabelle 6: präoperative Laser-/Kryokoagulation im Vergleich zwischen Gruppe A und B

Obwohl sich in Gruppe A häufiger vorbehandelte Augen finden, hat eine präoperativ durchgeführte Laserkoagulation bzw. eine Kryokoagulation keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen PVR. (Exakter Wert nach Fisher: $p = 0,134$)

4.3. intraoperative Parameter

Einen zusammenfassenden Überblick der statistischen Auswertung der intraoperativen Parameter zeigt Tabelle 7:

	postoperative PVR N=23 (7,4%)	keine postoperative PVR N=286 (92,6%)	p-Wert
Operationstechnik			0,302
pars plana Vitrektomie	19 (82,6%)	208 (72,7%)	
skleraeindellende Verfahren	4 (17,4%)	78 (27,3%)	
Tamponade			0,026
C2F6	15 (65,2%)	196 (68,5%)	
Luft	0 (0,0%)	4 (1,4%)	
Silikonöl	4 (17,4%)	8 (2,8%)	
keine Tamponade	4 (17,4%)	78 (27,3%)	
Intraoperative 360° Laserung			0,388
Ja	6 (26,1%)	100 (35,0%)	
Nein	17 (73,9%)	186 (65,0%)	

Tabelle 7: Überblick intraoperative Parameter

4.3.1. Operationstechnik

Hierbei wurde verglichen, ob die Art der Operation, also ob eine pars plana Vitrektomie oder eine skleraeindellende Operation durchgeführt wurde, Einfluss auf die postoperative Entwicklung einer PVR-Reaktion hat.

In Gruppe A wurde bei 82,6% (19) eine pars plana Vitrektomie und bei 17,4% (4) eine skleraeindellende Operation durchgeführt. In der Vergleichsgruppe B wurden mit 72,7% (208) der PatientInnen etwas weniger PatientInnen mit einer pars plana Vitrektomie versorgt und mit 27,3% (78) der PatientInnen etwas mehr PatientInnen mit einer skleraeindellenden Operation behandelt. Der Unterschied zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant. (χ^2 -Wert nach Pearson=1,066 (df=1), p=0,302)

4.3.2. Tamponade

Bei all jenen PatientInnen bei denen eine pars plana Vitrektomie durchgeführt wurde, wurde zur Stabilisierung der Netzhaut entweder 15% Hexafluorethan (C₂F₆), Luft oder Silikonöl in das Auge eingegeben. Wie auch in Abbildung 11 und 12 dargestellt, wurde bei PatientInnen die postoperativ eine PVR entwickelten (Gruppe A) häufiger Silikonöl als Tamponade verwendet. Wurde bei 17,4%

(4) der PatientInnen aus Gruppe A Silikonöl verwendet, so waren es nur 2,8% (8) PatientInnen in Gruppe B. Die PatientInnen bei denen keine Tamponade eingegeben bzw. bei denen eine skleraeindellende Operation durchgeführt wurde, werden in der Grafik nicht aufgeführt.

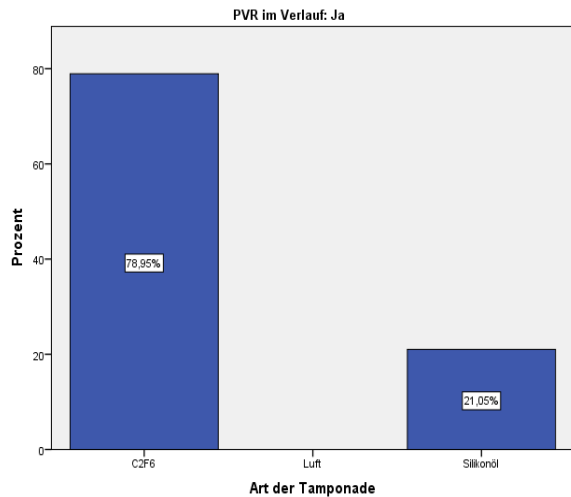


Abbildung 11: Art der Tamponade Gruppe A

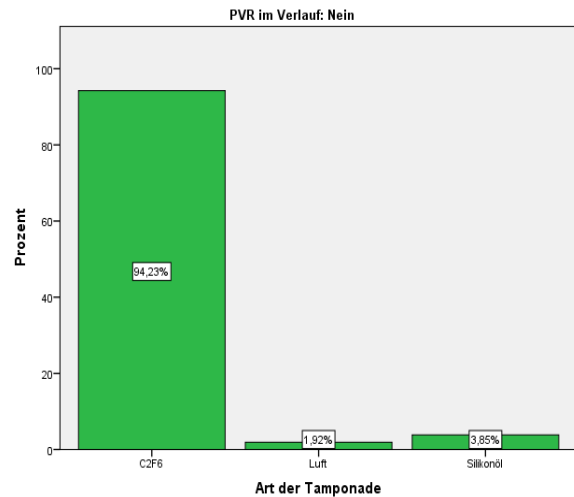


Abbildung 12: Art der Tamponade Gruppe B

Rein faktisch spielt die Tamponade demnach scheinbar eine signifikante Rolle bei der Entwicklung einer postoperativen PVR (Exakter Wert nach Fisher: $p=0,026$).

Auch die Odds-Ratio für C2F6-Tamponade im Vergleich zu einer Silikonöl-Tamponade zeigt mit einem Wert von 0,153 (95% KI 0,041-0,567) ein deutlich erhöhtes Risiko nach der Einfüllung von Silikonöl eine postoperative PVR zu entwickeln. Gründe hierfür finden sich aber sicher in den Gegebenheiten, welche die Operateure dazu bewegen Silikonöl einzugeben, da dies meistens komplexere Fälle sind, die oftmals bereits eine präexistente PVR aufweisen. Es handelt sich hierbei um PatientInnen die aufgrund der bekannten Risikofaktoren und der Erfahrung des Operateurs ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Reablatio mit PVR aufweisen.

4.3.3. intraoperative 360° Grad Laserung

Eine intraoperative 360° Grad Laserung wurde bei 26,1% (6) PatientInnen in Gruppe A durchgeführt, sowie bei 35,0% (100) PatientInnen in Gruppe B. Obwohl die Rate der durchgeführten intraoperativen Laserung bei Gruppe B etwas höher ist, ließ sich dieser Unterschied statistisch nicht nachweisen. (χ^2 -Wert nach Pearson = 0,745 (df=1), $p=0,388$).

4.4. postoperative Parameter

Tabelle 8 zeigt vorab einen Überblick über die Ergebnisse der postoperativen Parameter

	postoperative PVR N=23 (7,4%)	keine postoperative PVR N=286 (92,6%)	p-Wert
postoperative Glaskörperblutung			1
Ja	1 (4,3%)	17 (5,9%)	
Nein	22 (95,7%)	269 (94,1%)	
postoperativer Vorderkammer-Reiz (d1)			0,612
keine Zellen	1 (4,3%)	40 (14,0%)	
Zellen +	16 (69,6%)	180 (62,9%)	
Zellen ++	6 (26,1%)	61 (21,3%)	
Zellen +++	0 (0%)	5 (1,7%)	

Tabelle 8: Überblick postoperative Parameter

4.4.1. postoperative Glaskörperblutung

Diese seltene postoperative Komplikation trat mit einer Häufigkeit von 4,3% (1) in Gruppe A und 5,9% (17) in Gruppe B auf. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer vitrealen Blutung und der Entwicklung einer postoperativen PVR dargestellt werden. (Exakter Wert nach Fisher: $p=1,00$)

4.4.2. Vorderkammerreiz am ersten postoperativen Tag

Hierbei wurde spaltlampenmikroskopisch der Vorderkammerreiz am ersten postoperativen Tag beurteilt. Hierbei zeigten beide Gruppen eine Normalverteilung mit einem Peak bei einfach positiven Vorderkammerzellen. Tabelle 9 zeigt die genaue Verteilung der Werte zwischen Gruppe A und B.

	PVR im Verlauf		Gesamt
	Ja (Gruppe A)	Nein (Gruppe B)	
Keine Zellen	4,3% (1)	14,0% (40)	13,3% (41)
Zellen +	69,6% (16)	62,9% (180)	63,4% (196)
Zellen ++	26,1% (6)	21,3% (61)	21,7% (67)
Zellen +++	0% (0)	1,7% (5)	1,6% (5)

Tabelle 9: postoperativer Vorderkammerreiz im Vergleich zwischen Gruppe A und B

In beiden Gruppen zeigte sich bei über der Hälfte (69,6% (16) / 62,9% (180)) der PatientInnen der Vorderkammerreiz einfach positiv. Einen zweifach positiven Vorderkammerreiz hatten 26,1% (6) bzw. 21,3% (61) der betroffenen Augen.

Dreifach positiv war der Vorderkammerreiz nur in Gruppe B bei 1,7% (5) der PatientInnen und gar kein Vorderkammerreiz wurde bei 4,3% (1) bzw. 14% (40) PatientInnen diagnostiziert.

Ein Einfluss des Vorderkammerreizes auf die Entwicklung einer postoperativen PVR ließ sich nicht nachweisen. (Exakter Wert nach Fisher: $p=0,612$)

4.5. genetische Daten

Eine einführende Zusammenfassung der Ergebnisse der genetischen Analyse gibt Tabelle 10.

	postoperative PVR N=23 (7,4%)	keine postoperative PVR N=286 (92,6%)	p-Wert
TNF rs2229094 T→C			0,122
nicht vorhanden	7 (35%)	143 (57,4%)	
haploid vorhanden	11 (55%)	88 (35,3%)	
diploid vorhanden	2 (10%)	18 (7,2%)	
TNF rs199964			0,675
nicht vorhanden	1 (4,8%)	14 (5,4%)	
haploid vorhanden	4 (19,0%)	75 (29,2%)	
diploid vorhanden	16 (76,2%)	168 (65,4%)	
TNF rs909253			0,395
nicht vorhanden	2 (9,1%)	32 (12,2%)	
haploid vorhanden	6 (27,3%)	106 (40,5%)	
diploid vorhanden	14 (63,6%)	124 (47,3%)	
TNF rs2256974			0,345
nicht vorhanden	1 (4,8%)	14 (5,3%)	
haploid vorhanden	4 (19,0%)	86 (32,8%)	
diploid vorhanden	16 (76,2%)	162 (61,8%)	
SMAD7 rs7226855			0,444
nicht vorhanden	8 (38,1%)	82 (31,3%)	
haploid vorhanden	11 (52,4%)	122 (46,6%)	
diploid vorhanden	2 (9,5%)	58 (22,1%)	
TP53 rs1042522			0,352
nicht vorhanden	7 (36,8%)	122 (51,5%)	
haploid vorhanden	10 (52,6%)	99 (41,8%)	
diploid vorhanden	2 (10,5%)	16 (6,8%)	
MDM2 rs2279744			0,729
nicht vorhanden	2 (9,5%)	31 (11,9%)	
haploid vorhanden	8 (38,1%)	119 (45,8%)	
diploid vorhanden	11 (52,4%)	110 (42,3%)	
MMP2 rs243845			0,496
nicht vorhanden	3 (13,6%)	40 (15,3%)	
haploid vorhanden	13 (59,1%)	120 (46,0%)	
diploid vorhanden	6 (27,3%)	101 (38,7%)	
LOX rs1800449			0,536
nicht vorhanden	1 (4,8%)	8 (3,1%)	
haploid vorhanden	5 (23,8%)	49 (18,7%)	
diploid vorhanden	15 (71,4%)	205 (78,2%)	

Tabelle 10: Überblick genetische Daten

4.5.1. prädiktiver Wert des Single nukleotid Polymorphismus *TNF rs2229094 T→C*

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag in der Überprüfung des genetischen Einflusses auf die Entwicklung einer postoperativen PVR.

Laut Literatur weist der *TNF rs2229094 locus* eine starke Assoziation zur Entwicklung einer postoperativen PVR nach Ablatiochirurgie auf. (Rojas et al. 2010, Rojas et al. 2013)

Der positive prädiktive Wert ($ppW = A/(A+B)$) des Single nukleotid Polymorphismus *TNF rs2229094 T→C* liegt in der vorliegenden Arbeit bei 0,109. Somit liegt die Wahrscheinlichkeit bei dieser genetischen Variation eine postoperative PVR-Reaktion zu entwickeln bei ca. 11%.

Der Polymorphismus trat in Gruppe A bei 55% (11) der PatientInnen haploid sowie bei 10% (2) der PatientInnen diploid auf. In Gruppe B zeigte sich der Polymorphismus bei nur 35,3% (88) der PatientInnen haploid sowie bei 7,2% (18) der PatientInnen diploid.

Bei drei PatientInnen (13%) in Gruppe A sowie bei 37 PatientInnen (12,9%) in Gruppe B konnte der Single nukleotid Polymorphismus *TNF rs2229094 T→C* nicht untersucht werden.

Die Ergebnisse in der vorliegenden Studie zeigen jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. (Exakter Wert nach Fisher: $p=0,122$) Somit kann die vorbeschriebene Assoziation nicht nachgewiesen werden.

4.5.2. prädiktiver Wert der andere Single nukleotid Polymorphismen

Wie bereits weiter oben (Kapitel 1.4.) ausführlich erläutert, wurden in der vorliegenden Arbeit die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie bekannten Single nukleotid Polymorphismen *TNF rs19964*, *TNF rs909253*, *TNF rs2256974*, *SMAD7 rs7226855*, *TP53 rs1042522*, *MDM2 rs2279744*, *MMP2 rs243845* und *LOX rs1800449* getestet. Die positiv prädikativen Werte der einzelnen Polymorphismen werden in Tabelle 11 zusammengefasst.

	positiver prädiktiver Wert
<i>TNF rs19964</i>	0,076
<i>TNF rs909253</i>	0,080
<i>TNF rs2256974</i>	0,075
<i>SMAD7 rs7226855</i>	0,067
<i>TP53 rs1042522</i>	0,094
<i>MDM2 rs2279744</i>	0,077
<i>MMP2 rs243845</i>	0,079
<i>LOX rs1800449</i>	0,073

Tabelle 11: positiver prädiktiver Wert

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer postoperativen PVR und dem Vorhandensein des jeweiligen Polymorphismus nachgewiesen werden. Keine Rolle spielte ebenfalls, ob der Polymorphismus haploid oder diploid vorhanden war. Die einzelnen statistischen Werte sowie Fehlwerte können Tabelle 10 entnommen werden.

5. Diskussion

5.1. Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden 68,6% (214) männliche sowie 30,4% (95) weibliche Patienten. Die Verteilung in Gruppe A und B ergaben ähnliche Werte mit 69,6% bzw. 69,2% männlichen und 30,4% und 30,8% weiblichen Patienten. Dieses ermittelte Geschlechterverhältnis entspricht den Werten in der Literatur. So beschreibt Ho in seiner Studie bei PatientInnen, die mit einer Cerclage bei Netzhautablösung versorgt wurden, einen nahezu identischen Wert mit einer Verteilung von 69,4% männlichen und 30,6% weiblichen Patienten. (Ho et al. 2002:35) Auch die Untersuchungen von Ahmadiéh (Ahmadiéh et al. 2005:1421) und Diederén (Diederén et al. 2007:706) weisen mit 63% und 60,8% einen ähnlichen Anteil an männlichen Patienten auf. Rojas und Pastor-Idoate beschreiben bei PatientInnen mit einer postoperativen proliferativen Vitreoretinopathie eine Verteilung von 68,97% männliche Patienten und 31,03% weibliche Patienten. (Rojas et al. 2013:1668, Pastor-Idoate et al 2013b:4)

Das mittlere Alter des gesamten Patientenkollektivs lag bei 59,6 Jahren in Gruppe A bei 62 Jahren und in Gruppe B bei 59 Jahren. Auch diese Werte decken sich weitestgehend mit den Angaben in der Literatur für ein Patientenkollektiv mit rhegmatogener Netzhautablösung. So ermittelte Mendes bei PatientInnen mit postoperativer PVR ein mittleres Alter von 62,9. (Mendes et al. 2015:2) Bei Algvere wurde das mittlere Alter bei PatientInnen mit Ablatio retinae mit 60,2 Jahre angegeben. (Algvere et al. 1999:137)

Das durchschnittliche sphärische Äquivalent lag sowohl in Gruppe A als auch in Gruppe B bei -1,62 dpt. Myopie ist zwar ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Ablatio retinae (Liesehoff&Kampik. 1994:1807f, The Eye Disease Case-Control Study Group. 1993:749f, Byer. 2000:701) zeigt jedoch, wie auch in der Literatur vorbeschrieben, keinen Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen PVR. (Kon et al.2000:509, Girard et al 1994:420)

Gründe hierfür könnte der Anteil von pseudophaken Augen sein, da nach einer Katarakt-Operation die Refraktion häufig auf eine milde Myopie oder Emmetropie verändert wird.

Somit lässt sich zusammenfassen, dass weder Alter noch Geschlecht noch die Refraktion Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen PVR haben. Dies deckt sich mit den Aussagen zahlreicher Studien. (Bonnet&Guenoun 1995:790, Girard et al 1994:420)

5.2. präoperative Parameter

5.2.1. Linsenstatus

Einige Studien haben herausgefunden, dass aphake PatientInnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PVR aufweisen. (Asaria. 2001b:1185, Kon. 2000:508f). Erklärt wird dies unter anderem dadurch, dass es bei aphaken Augen häufiger zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina Barriere kommt und somit zu einem Austritt von vasoproliferativen Substanzen. Dies kann wiederum zur Ausbildung einer PVR führen. (Nagasaki et al. 1998:82f, Miyake 1985:232f, Miyake et al. 1985:428f)

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen Linsenstatus und Entwicklung einer postoperativen PVR nachgewiesen werden.

Dies mag zum einen an der geringen Fallzahl von aphaken PatientInnen liegen - so konnten insgesamt nur 7 aphake Augen in die Studie eingeschlossen werden - zum anderen an der Definition des Begriffes „aphak“. In den oben genannten Studien wurde jede Pseudophakie, bei der die posteriore Linsenkapsel eröffnet wurde, also eine YAG-Kapsulotomie durchgeführt wurde, als Aphakie klassifiziert, während eine Pseudophakie ohne Eröffnung der hinteren Kapsel als Phakie bezeichnet wurde. (Asaria. 2001b:1185, Kon. 2000:508f)

Ob jedoch die unterschiedlichen Operationsbedingungen bei phaken, aphaken oder pseudophaken Augen z.B. durch einen erschwerten Einblick bei Trübung der Linsenkapsel, eine Rolle in der Entwicklung einer postoperativen PVR spielen, kann durch die vorliegende Arbeit nicht ausreichend beurteilt werden.

5.2.2. Ausdehnung der Ablatio und Makula

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Ausdehnung der Ablatio einen Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen PVR- Reaktion aufweist. So besteht ein erhöhtes Risiko je mehr Quadranten betroffen sind bzw. je größer die Ablatio ist.

So wiesen in der vorliegenden Studie 42,9% der PatientInnen, die eine postoperative PVR entwickelten, eine Ausdehnung auf vier Quadranten auf, während es in der Vergleichsgruppe ohne postoperative PVR-Reaktion nur 9,8% der PatientInnen waren.

Somit bestätigt die vorliegende Arbeit die Ergebnisse der Studien von Girard, Koerner, Asaria und Cowley. (Koerner et al. 1988:465f, Asaria et al. 2001b:1185, Cowley et al 1989:1147f, Girard et al. 1994:422)

Es wird davon ausgegangen, dass es bei fortgeschrittenen Ablationes zu einer größeren Beschädigung der Blut-Retina-Schranke kommt und dadurch mehr Wachstumsfaktoren

eingeschwemmt werden können, die wiederum die Entwicklung einer PVR begünstigen. (Nagasaki et al. 1998:83)

Eine abgehobene Makula konnte ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung einer PVR identifiziert werden. Erklärbar wird dies dadurch, dass die Ausdehnung der Ablatio meistens geringer ist, wenn die Makula anliegt. Diese Theorie verdeutlicht auch die vorliegende Arbeit. So zeigen nur 16,9% (31) der PatientInnen mit präoperativer Makulaanlage eine Ausdehnung der Ablatio auf drei oder vier Quadranten, während es bei PatientInnen mit präoperativ abgehobener Makula 51,5% (52) der PatientInnen waren. Somit ist die Entwicklung einer postoperativen PVR bei abgehobener Makula eher auf die Zunahme der Größe der Ablatio zurückzuführen.

5.2.3. präoperativer Visus

Es konnte nachgewiesen werden, dass PatientInnen, die eine postoperative PVR entwickelten, einen deutlich schlechteren Ausgangsvisus aufwiesen. So steigt das Risiko eine postoperative PVR zu entwickeln statistisch signifikant ($p=0,05$) an, je schlechter der präoperative Visus ist.

Es muss jedoch bedacht werden, dass auch dieser Faktor mit der Größe der Netzhautablösung und somit auch mit der Makulaanlage korreliert.

So ist bei einer großflächigen Ablatio retinae die Wahrscheinlichkeit größer, dass die Makula abgehoben ist, als bei einer lokalisierten Netzhaut elevation. Somit hängt der Makulastatus und der präoperative Visus indirekt mit der Dauer der bereits bestehenden Netzhautablösung zusammen, da die Progression von einer umschriebenen Ablatio hin zu einer Ablatio totalis Zeit benötigt.

Somit ist dieser Wert - insbesondere beim Blick auf den mittleren Visus als Median oder Modus - bereits ein Hinweis dafür, wie weit fortgeschritten eine Ablatio retinae bei Erstdiagnose durchschnittlich ist.

So beschrieb auch Burton in seiner Studie, dass 82% der PatientInnen mit Netzhautablösung und abgelöster Makula einen präoperativen Visus von $<0,1$ aufwiesen, während er bei PatientInnen mit peripherer Ablatio nur rund 5,1% waren. (Burton. 1982:480) Auch in der Arbeit von Rezar werden diese Angaben bestätigt. So erreichten dort PatientInnen mit einer Makulaanlage einen bestkorrigierten Visus von 0,3 ($\pm 0,6$) logMar, während PatientInnen mit einer abgehobenen Makula lediglich einen Visus von 1,2 ($\pm 0,7$) logMar erreichten. (Rezar et al. 2015:546)

Diese Werte unterstützen somit die Theorie, dass PatientInnen mit einer Ablatio über mehrere Quadranten sowie einer abgehobenen Makula häufiger eine postoperative proliferative Vitreoretinopathie entwickeln. (siehe oben)

5.2.4. Symptomdauer

Ein Großteil des Patientenkollektives konnte eine eindeutige Symptomatik, wie Rußregen, Photopsien oder das Sehen eines Schattens, und somit eine Symptomdauer angeben. Nur 13,27% der PatientInnen waren dazu nicht in der Lage. Trotz der wahrgenommenen Symptome dauerte es durchschnittlich 9,44 Tage bis sich die PatientInnen beim Augenfacharzt vorstellten. Diese Zeitspanne ist von großer Bedeutung, da eine Ablatio zeitnah versorgt werden soll. Geschieht dies nicht, resultiert daraus nicht nur ein schlechterer Endvisus (Ross&Stockl. 2000:191f), sondern mit zunehmender Symptomdauer steigt auch das Risiko eine präoperative PVR zu entwickeln. (Mietz&Heimann. 1995:874ff, Yoshino et al. 1989:98)

Ein Zusammenhang zwischen Symptomdauer und postoperative PVR-Reaktion konnte sich nicht feststellen lassen, was die sehr individuellen Reaktionen auf die intraokulare Chirurgie unterstreicht. Dennoch scheint es einen zeitlichen Zusammenhang zu geben, denn es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Entwicklung einer präoperativen PVR und der Symptomdauer (χ^2 -Wert nach Pearson = 54,505 (df=27), $p=0,001$). Dies bestätigt die Theorie, dass je länger eine Ablatio besteht, umso mehr retinale Pigmentepithelzellen in den Glaskörperraum geschwemmt werden können, was wiederum die Entstehung einer PVR begünstigt. (Nagasaki. 1998:88) Dies ist von besonderer Wichtigkeit, da eine präoperative PVR ein prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer postoperativen PVR ist. Somit beeinflusst die Symptomdauer indirekt die Entwicklung einer postoperativen PVR.

5.2.5. Zahl und Größe der Foramina

Einige Studien werten die Größe der Foramina als prädiktiven Parameter für einen PVR. So gaben Bonnet und auch Yoshino einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer PVR und einer Foramengröße von mehr als 3 Papillendurchmesser an. (Bonnet. 1984:790, Yoshino. 1989:98) Erklärt wird dies durch einen umso größeren Ausstrom von retinalen Pigmentepithelzellen, je größer das Foramen ist. Dies wiederum wirkt prädisponierend auf die Entwicklung einer PVR. (siehe oben)

Diese Ergebnisse bezogen sich allerdings nur auf die generelle Entwicklung einer proliferativen Vitreoetinopathie und nicht im Speziellen auf die Entwicklung einer postoperativen PVR nach Ablatiochirurgie, die Gegenstand dieser Untersuchung ist.

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich in der Gruppe mit postoperativer PVR zwar durchschnittlich weniger dafür aber größere Foramina als in der Vergleichsgruppe, signifikant war der Unterschied jedoch nicht ($p=0,149$).

An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass sowohl die Lokalisation der Foramina als auch deren Größe einen entscheidenden Einfluss auf die Wahl des Operationsverfahrens haben, was wiederum bei einer prospektiven Studie die Ergebnisse beeinflusst, wenn diese nicht randomisiert bzw. maskiert durchgeführt wird. So wird bei multiplen bzw. sehr großen Foramina gehäuft eine pars plana Vitrektomie durchgeführt. Zeigt sich ein inferiores Foramen so wird häufiger eine Silikonöltamponade eingefüllt. (siehe unten)

Eine Durchführung der Studie als randomisiert prospektiv ist aus ethischen Gründen jedoch nicht vertretbar.

5.2.6. präoperative Glaskörperblutung

Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer präoperativen Glaskörperblutung und der Entwicklung einer postoperativen PVR hergestellt werden. Dies deckt sich sehr gut mit den Daten aus anderen Studien. (Kon. 2000:507, Duquesne. 1996:678)

Ob das unterschiedliche operative Vorgehen bei Netzhautablösungen mit Glaskörperblutungen, im Vergleich zu Netzhautablösungen ohne vitreale Blutung, einen Einfluss auf die Entwicklung einer postoperativen PVR hat, bleibt offen. Festzustellen ist lediglich, dass bei 79,1% der PatientInnen mit präoperativer Glaskörperblutung eine pars plana Vitrektomie durchgeführt wurde und hierbei bei 72,1% eine C2F6-Tamponade eingegeben wurde. (Vergleich hierzu Kapitel 5.3.)

5.2.7. präoperative PVR

Einer der bedeutendsten und am häufigsten untersuchten prädiktiven Faktoren für die Entwicklung einer postoperativen PVR stellt das Vorhandensein einer präoperativen PVR dar. Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang darlegen. (Kon et al. 2000:507, Yanyali & Bonnet. 1996:176, Garweg et al. 2013:321, Ricker et al. 2012:347f)

Die hier vorliegenden Daten bestätigen, dass bei präoperativ vorhandener PVR C, das Risiko um das 7-fache (Odds-Ratio = 7,093, 95% KI 2,686-18,730) erhöht ist auch eine postoperative PVR C zu entwickeln. (Exakter Test nach Fisher: $p = <0,001$)

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass wenn bereits präoperativ Zellen des retinalen Pigmentepithels und Wachstumsfaktoren im Glaskörper vorhanden sind, die bereits zur Bildung einer retinalen Membran geführt haben, es nach einer chirurgischen Intervention, also einer Wiederanlage der Netzhaut, zur Fortführung der Stimulation des Wachstums der Membranen kommt.

5.2.8. präoperative Laser-/Kryotherapie

Eine präoperative Laser- bzw. Kryotherapie wird zur Therapie von Foramina der Netzhaut eingesetzt. Es induziert eine Vernarbung durch Licht bzw. Kälte zwischen der Retina und den Zellen des retinalen Pigmentepithels, sodass keine Flüssigkeit unter die Netzhaut eindringen und somit eine Netzhautablösung verursachen kann.

In vorliegender Studie konnte eine Assoziation zwischen einer präoperativen durchgeführten Laser- bzw. Kryotherapie nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit Vorberichten zu diesem Thema. (Bonnet et al. 1996:739f, Kon et al. 2000:507)

Es wird jedoch ein Zusammenhang zwischen einer intraoperativen Kryotherapie, also einer Behandlung während der Ablatiooperation, und der Entwicklung einer postoperativen PVR beschrieben (Nagasaki. 1998:83, Glaser et al. 1993:466f), der in vorliegender Studie nicht überprüft werden konnte, da die intraoperative Kryotherapie nicht zum Standardeingriff der behandelnden Chirurgen gehörte.

5.3. intraoperative Parameter

5.3.1. Operationstechnik

Sowohl die pars plana Vitrektomie als auch die skleraeindellende Operation mittels Plombe oder Cerclage sind anerkannte Verfahren zur Behandlung einer Netzhautablösung. Welches Verfahren gewählt wird, muss individuell für jeden/jede Patienten/Patientin entschieden werden. Einfluss auf die Entscheidung nehmen hierbei Faktoren wie zum Beispiel das Alter, der Linsenstatus, die Größe der Ablatio, die Lokalisation und die Größe der Foramina sowie das Vorhandensein einer präoperativen PVR. Grundsätzlich kann zusammengefasst werden, dass bei komplexeren Netzhautablösungen der pars plana Vitrektomie der Vorrang gegeben wird.

Durch diese zahlreichen Einflussfaktoren ist es besonders schwierig, die postoperative Entwicklung einer PVR auf das Operationsverfahren zurückzuführen.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein prädiktiver Wert für den Faktor Operationstechnik ermittelt werden ($p=0,302$). Es gibt jedoch Arbeiten, die einen Zusammenhang zwischen der Durchführung einer pars plana Vitrektomie und der postoperativen Entwicklung einer PVR darlegten (Cowley et al. 1989:1147f, Shimada. 1982:669). Die Gründe dafür liegen aber wohl eher in oben genannten Einflussfaktoren als in der tatsächlichen Risikoerhöhung durch die Durchführung einer pars plana Vitrektomie.

5.3.2. Tamponade

Um die Netzhaut zu stabilisieren wird nach der Durchführung einer Vitrektomie entweder Schwefelhexafluoridgas (C₂F₆), Silikonöl oder Luft in den Glaskörperraum eingefüllt. Bei der Frage, ob die eingegebene Tamponade die Entstehung einer postoperativen PVR-Reaktion beeinflusst, gibt es widersprüchlich Angaben.

So gibt es sowohl Studien, die auf ein erhöhtes Risiko bei der Einfüllung einer C₂F₆-Tamponade hinweisen (Pastor et al. 2002:132, Grizzard, et al. 1995:167) als auch Arbeiten die ein erhöhtes Risiko für eine Silikonöl-Tamponade nachweisen konnten. (Lambrou et al. 1987:1269f, Lewis et al. 1988:583f)

In der vorliegenden Analyse zeigt sich die Silikonöl-Tamponade als prädiktiver Faktor für die Entwicklung einer postoperativen PVR ($p=0,005$, OR (C₂F₆/Silikonöl): 0,153, 95% KI 0,041-0,567).

Lambrou und seine Arbeitsgruppe haben in ihrer Arbeit einen Erklärungsansatz geliefert. So konnten sie am Hasenmodell feststellen, dass silikongefüllte Augen eine erhöhte mitogene Aktivität der Zellen des retinalen Pigmentepithels (RPE) aufwiesen und somit eine erhöhte Proliferation und Membranformation bewirken. (Lambrou et al. 1987:1270f)

Gründe hierfür finden sich aber sicher auch an den Gegebenheiten, die die Operateure dazu bewegen Silikonöl einzugeben. Dies sind meistens komplexere Fälle bei denen zum Beispiel eine präoperative PVR vorhanden oder die Netzhautablösung inferior lokalisiert ist.

5.3.3. intraoperative 360° Laserung

Eine intraoperative 360° Laserung wird angewendet um das Risiko einer Reablatio zu verringern oder weil zahlreiche kleinere Foramina bestehen. Dabei werden mithilfe eines Diodenlasers ca. drei Reihen Laserherde rund um die ganze Zirkumferenz der Netzhaut angebracht, die die Bildung einer chorioretinalen Narbe bewirken.

Algvere veröffentlichte eine Arbeit, in der ein Zusammenhang zwischen einer panretinalen Laserkoagulation und der Entwicklung einer PVR-Reaktion dargelegt wurde. Als Begründung wird aufgeführt, dass eine retinale Laserkoagulation zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke und somit zur Einschwemmung von Makrophagen und Proliferation der RPE- und Gliazellen führt, die die Bildung einer PVR-Membran fördern. (Algvere et al. 1990:137f).

Die meisten Autoren widersprechen Algvere und beschreiben ein erhöhtes Risiko nach erfolgter intraoperativer Kryokoagulation, nicht jedoch nach intraoperativer retinaler Laserkoagulation. (Campochiaro et al. 1985:434f, Girard et al. 1994:420f, Jaccoma et al. 1985:1728f). Es findet zwar

bei beiden Behandlungen ein Zusammenbruch der Blut-Retina Schranke statt, aber nur bei der Kryotherapie werden, laut Campochiaro, wachstumsfähige RPE-Zellen in den Glaskörperraum geschwemmt. (Campochiaro et al. 1985:434f)

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der Durchführung einer intraretinalen 360° Laserung und der Entwicklung einer postoperativen PVR nachgewiesen werden ($p=0,388$). Über den prädiktiven Wert einer intraoperativen Kryotherapie kann an dieser Stelle keine Aussage getroffen werden, da sie nicht Gegenstand dieser Untersuchung ist.

5.4. postoperative Parameter

5.4.1. postoperative Glaskörperblutung

In der Literatur finden sich widersprüchliche Aussagen in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen einer postoperativen Glaskörperblutung und der Entwicklung einer postoperativen PVR. Während Girard diesen verneint (Girard et al. 1994:420f), beschreibt Nagasaki wiederum einen Zusammenhang (Nagasaki et al. 1998:82)

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=1,00$). Wobei beachtet werden muss, dass nur 18 PatientInnen (5,83%) eine postoperative Glaskörperblutung entwickelten, die Fallzahl also eventuell zu gering ist um eindeutige Aussagen zu treffen.

5.4.2. postoperativer Vorderkammerreiz

Die Entwicklung einer proliferativen Vitreoretinopathie wird durch Zellen, die im Rahmen der Entzündungskaskade aktiviert werden, wie zum Beispiel Makrophagen, gefördert. Zudem kann es bei intraokularen Entzündungen zu einem Zusammenbruch der Blut-Retina-Schranke kommen und somit zur Einschwemmung von Serumkomponenten wie Fibronectin und PDGF (=platelet derived growth factor), was wiederum zur Entwicklung einer PVR-Membran beitragen kann (siehe Kapitel 1.3.). (Gilbert et al. 1988:140f)

Es stellte sich also die Frage, ob eine erhöhte postoperative Entzündungsreaktion in der PatientInnengruppe, die eine postoperative PVR entwickelte, zu finden ist. Dies ließ sich in der vorliegenden Untersuchung, gemessen am Austritt von Zellen in die Vorderkammer, nicht feststellen. Es zeigte sich eine ähnliche Verteilung in beiden Gruppen. So zeigten in der PVR Gruppe 26,1% (6) der PatientInnen einen 2fach- bis 3fach positiven Vorderkammerreiz, in der Gruppe ohne PVR waren es 23 % (66) der PatientInnen.

Kritisch muss angemerkt werden, dass die klinische Beschreibung des postoperativen Reizes eine sehr untersucherabhängige Klassifikation ist. Da zahlreiche Untersucher an dieser Arbeit beteiligt waren, sind diese Daten daher nur eingeschränkt verwertbar.

5.5. genetische Faktoren

5.5.1. Single nukleotid Polymorphismus TNF rs2229094 T→C

Entzündungen sind sehr komplexe Prozesse mit einer starken genetischen Komponente. Die Schwere einer Entzündung sowie die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren können durch SNPs (Single nukleotid Polmorphismen), also häufige genetische Variationen, bestimmt sein. (siehe Kapitel 1.4.)

TNF α (Tumor necrosis factor alpha) ist einer der wichtigsten Faktoren für inflammatorische Prozesse und stellt zudem einen der Hauptmediatoren für Apoptose und Zellproliferation dar. (Rojas et al. 2010:2417f)

Armstrong und Limb wiesen mit ihren Studiengruppen eine erhöhte Konzentration des TNF α in Augen mit PVR nach (Armstrong et al. 1998:411f, Limb et al. 2001:1587f). Auch Rojas konnte in einer retrospektiv angelegten Arbeit einen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus TNF rs2229094 T→C und der Entwicklung einer PVR feststellen. (Rojas et al. 2010:2420f)

In der vorliegenden prospektiven Arbeit wies der untersuchte Polymorphismus TNF rs2229094 T→C in unserem Patientenkollektiv **keinen** statistisch signifikanten Zusammenhang zur Entwicklung einer postoperativen PVR auf (p= 0,122).

Als Grund für die abweichenden Ergebnisse gegenüber der Literatur könnten das andere Patientengut, das abweichende chirurgische Vorgehen, eine genetisch unterschiedliche Population sowie andere Faktoren, die in unterschiedlichen PVR-Raten resultieren genannt werden.

In der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine unizentrische Studie. So wurden alle eingeschlossenen PatientInnen in der Augenklinik der Ludwig-Maximilian-Universität München nach einer einheitlichen Operationsmethode behandelt. In der Studie des Retina 4 Projektes hingegen wurden 450 PatientInnen aus acht verschiedenen spanischen Kliniken eingeschlossen. (Rojas et al. 2010:2418) Die abweichenden Ergebnisse können deshalb auch auf die verschiedenen an der Studie teilnehmenden Operateure und den daraus resultierenden uneinheitlichen Operationstechniken resultieren.

Das unterschiedliche chirurgische Vorgehen schlägt sich auch in der deutlich niedrigeren PVR-Rate in der vorliegenden Studie nieder. Während in der Arbeit von Rojas 138 (30,67%) der 450 eingeschlossenen PatientInnen eine postoperative PVR Grad C1 oder höher aufwiesen, waren es in der vorliegenden Arbeit nur 23 (7,4%) der 309 eingeschlossenen PatientInnen.

Eine weitere wichtige Rolle spielt wie bereits weiter oben erwähnt die unterschiedliche Ethnizität und die damit verbundenen unterschiedlichen Genmerkmale der eingeschlossenen PatientInnen. So

können Allelfrequenzen zwischen verschiedenen Populationen, in diesem Fall zwischen Nord- und SüdeuropäerInnen, schwanken und so dazu führen, dass in unserem Kollektiv andere SNPs im Vordergrund stehen, die jedoch noch nicht erforscht sind. Somit könnten die unterschiedlichen Ergebnisse der genetischen Untersuchung auch hierauf zurückzuführen sein.

Auch könnte die postoperative Versorgung eine Erklärung hierfür sein. Entsprechend der oben genannten Ausführung ist die Dauer einer bestehenden Ablatio retinae mit der Ausprägung einer PVR assoziiert. Wird eine Reablatio nun erst später erkannt, weil die postoperativen Kontrollen nicht zeitnah durchgeführt werden können, so ist davon auszugehen, dass ein höherer Anteil dieser Patienten eine PVR entwickelt.

5.5.2. andere Single nukleotid Polymorphismen

Auch für die anderen getesteten Single nukleotid Polymorphismen wie TNF rs19964, TNF rs909253, TNF rs2256974, SMAD7 rs7226855, TP53 rs1042522, MDM2 rs2279744, MMP2 rs243845 und LOX rs1800449 gibt es unterschiedliche Studien, die einen Einfluss der genetischen Faktoren auf die Entwicklung einer postoperativen proliferativen Vitreoretinopathie beobachten konnten.

Jimena Rojas wies mit ihrer PVR Studiengruppe einen Zusammenhang zwischen dem TNF locus sowie dem für die Apoptose wichtigen SMAD 7 (Mothers against decapentaplegic homolog) und der Entwicklung einer postoperativen PVR nach. (Rojas et al. 2013:1669f).

SMAD 7 spielt eine entscheidende Rolle bei der Umwandlung der retinalen Pigmentepithelzellen in fibroblastenähnliche Zellen. Zudem wird über den SMAD Signalweg die Aktivität des TGF β (transforming growth factor β) gesteuert, der wiederum für die Entstehung von fibrotischen Reaktionen im Auge, wie z.B. die PVR, verantwortlich gemacht wird. (Saika et al. 2007:647f, Saika et al. 2008:69f)

Salvator Pastor-Idoate veröffentlichte 2013 zwei Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer PVR und dem p53 Codon72 Polymorphismus (rs1042522) sowie dem MDM2 Gen Polymorphismus (rs2279744) herstellten. (Pastor-Idoate et al. 2013a:625f, Pastor-Idoate et al. 2013b:3f) Das Tumor-Suppressor Gen p53 spielt eine entscheidende Rolle bei der Zellreparatur, Entzündungsreaktionen und der Apoptose. (Frank et al. 2011:1201f) MDM2 wiederum reguliert die Aktivität des TP53. (Moll&Petrenko. 2003:1001f, Iwakuma&Lozano. 2003:993)

Die MMPs (matrix metalloproteinasen) sind Enzyme, die für den Umbau der extrazellulären Matrix verantwortlich sind und eine zentrale Rolle in der Wundheilung spielen. (Kon et al. 2005:130) Es wird davon ausgegangen, dass die MMP2 (matrix metalloproteinase-2) eine proliferative Wirkung

hat und für die Kontraktion der Membranen, die bei der PVR Reaktion entstehen, verantwortlich ist. (Kim et al. 2014:2032, Symeonidis et al. 2007:1280f, Kon et al. 1998:1524f, Webster et al. 1999:91f)

Arachidonsäure wird durch LOX (Lipoxygenase) in 15-HETE (15-Hydroxyeicosatetraenoic Säure) und 15-HPETE (15-hydroperoxyeicosatetraenoic Säure) verstoffwechselt. Diese beiden Säuren haben eine proliferative Wirkung und konnten wiederum in Augen mit PVR nachgewiesen werden. (Augustin et al. 1997:58f)

Bei keinem dieser getesteten Single nukleotid Polymorphismen konnte in der vorliegenden Arbeit ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Gründe für die abweichenden Ergebnisse gegenüber der Literatur liegen, wie bereits weiter oben erwähnt, in den verschiedenen Studiendesigns, der unterschiedlichen Studienpopulation, den unterschiedlichen Fallzahlen und Einschlusskriterien sowie in den abweichenden Operationstechniken.

6. Schlussfolgerung

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Studie konnte in unserem Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen den bekannten genetischen Faktoren und dem Auftreten einer postoperativen PVR nachgewiesen werden. Demgegenüber konnten einige klinische Parameter, die das Entstehen einer postoperativen PVR nach Ablatiochirurgie begünstigen, bestätigt werden.

Mögliche andere Populationscharakteristika sowie andere chirurgische und postoperative Versorgungsstandards können hierbei eine Rolle spielen.

Für das eingeschlossene mitteleuropäische Patientenkollektiv, das in einer netzhautspezialisierten Universitätsklinik versorgt wurde, spielen die bekannten genetischen Faktoren für die Entwicklung einer postoperativen PVR eine untergeordnete Rolle. Eine separate Suche nach genetischen Polymorphismen in diesem Patientengut ist anzustreben, um ggfs. weitere Kandidatengene zu identifizieren.

7. Zusammenfassung

Die PVR ist eine multifaktorielle Erkrankung, die den häufigsten Grund für den komplizierten Verlauf einer vitreoretinalen Operation bei einer Netzhautablösung darstellt. Das Verständnis der Risikofaktoren, die zu der Entwicklung einer postoperativen proliferativen Vitreoretinopathie führen können, ist daher von besonders großer Bedeutung. Sie ermöglichen es, nicht nur HochrisikopatientInnen zu identifizieren, sondern auch das weitere operative Vorgehen bzw. die Behandlungsmöglichkeiten dementsprechend anzupassen.

Ziel dieser Arbeit war es, beschriebene genetische Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen PVR-Reaktion nach Ablatiochirurgie in einer mitteleuropäischen Bevölkerung prospektiv zu evaluieren und deren Einfluss mit bekannten klinischen Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen PVR zu vergleichen.

Insgesamt wurden 309 PatientInnen in die Studie eingeschlossen, die in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München an einer Netzhautablösung operiert worden sind. Davon konnten 23 PatientInnen der Fall- und 286 PatientInnen der Kontrollgruppe zugeordnet werden.

Nach Erfassung der einzelnen Daten wurde jedem/jeder Studienteilnehmer/in eine Blutprobe zur weiteren genetischen Untersuchung und Analyse der Single nukleotid Polymorphismen TNF rs19964, TNF rs909253, TNF rs2256974, SMAD7 rs7226855, TP53 rs1042522, MDM2 rs2279744, MMP2 rs243845 und LOX rs1800449 entnommen. Die gesammelten Daten wurden auf ihren möglichen prädiktiven Wert analysiert.

In die vorliegende Arbeit konnte gezeigt werden, dass keiner der oben genannten getesteten genetischen Faktoren mit der Entwicklung einer postoperativen PVR assoziiert ist. Die detaillierten Ergebnisse könnten Tabelle 12 entnommen werden.

Genetische Faktoren	p-Wert
TNF rs2229094	0,122
TNF rs19964	0,675
TNF rs909253	0,395
TNF rs909253	0,345
SMAD7 rs7226855	0,444
TP53 rs1042522	0,352
MDM2 rs2279744	0,729
MMP2 rs243845	0,496
LOX rs1800449	0,536

Tabelle 12: Ergebnisse der genetischen Auswertung

Zudem konnte dargelegt werden, dass das Risiko einer postoperativen PVR mit klinischen Parametern korreliert. So konnten folgende klinische Parameter als Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen PVR nach Ablatiochirurgie identifiziert werden:

1. je geringer der präoperative Visus, desto höher das postoperative PVR-Risiko
2. je größer die Ausdehnung der Ablatio, desto höher das Risiko einer postoperativen PVR
3. eine präoperativ vorhandene PVR-Reaktion vergrößert die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen PVR-Reaktion
4. eine abgehobene Makula prädispositioniert zur Entwicklung einer postoperativen PVR
5. die Wahl der Tamponade hat Einfluss auf die Entstehung einer postoperativen PVR

Auch bei der abschließend durchgeführten Varianzanalyse (One-way ANOVA) zeigten sich die oben aufgeführten Risikofaktoren statistisch signifikant. Die detaillierten Ergebnisse können Tabelle 13 entnommen werden.

Klinische Risikofaktoren	Ergebnisse Varianzanalyse
präoperativer Visus	F(1,307)=3,866, p=0,05
Ausdehnung der Ablatio	F(1,283)=13,234, p=<0,001
Präoperativ vorhandene PVR Reaktion	F(1,307)=21,189, p=<0,001
Makulaanlage	F(1,307)=8,169, p=0,005
Tamponade	F(1,307)=7,631, p=0,006

Tabelle 13: Ergebnisse ANOVA

8. Literaturverzeichnis:

1. Ahmadieh, Hamid et al. *Anatomic and visual outcomes of scleral buckling versus primary vitrectomy in pseudophakic and aphakic retinal detachment: six-month follow-up results of a single operation-report no. 1*. In: Ophthalmology. 2005. 112 (8): 1421-1429.
2. Algvere, Peep V. et al. *Panretinal photocoagulation aggravates experimental proliferative vitreoretinopathy*. In: Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1990. 228 (5): 461-466.
3. Algvere, Peep V. et al. *The swedish retinal detachment register. I. A database for epidemiological and clinical studies*. In: Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1999. 237 (2): 137-144.
4. Armstrong, Donald et al. *Detection of vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor alpha in epiretinal membranes of proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy and macular pucker*. In: Ophthalmologica. 1998. 212 (6): 410-414.
5. Asaria, Riaz Hassan Yusuf et al. *Adjuvant 5-fluorouracil and heparin prevents proliferative vitreoretinopathy: results from a randomized, double-blind, controlled clinical trial*. In: American Journal of Ophthalmology. 2001a. 108: 1179-1183.
6. Asaria, Riaz Hassan Yusuf et al. *How to predict proliferative vitreoretinopathy. A prospective study*. In: Ophthalmology. 2001b. 108 (7): 1184-1186.
7. Asaria, Riaz Hassan Yusuf und David G. Charteris. *Proliferative vitreoretinopathy: developments in pathogenesis and treatment*. In: Comprehensive Ophthalmology Update. 2006. 7 (4): 179-185.
8. Augustin, Albert et al. *Detection of eicosanoids in epiretinal membranes of patients suffering from proliferative vitreoretinal diseases*. In: British Journal of Ophthalmology 1997. 81: 58-60.
9. Bonnet, Mireille. *Clinical factors predisposing to massive proliferative vitreoretinopathy in rhegmatogenous retinal detachment*. In: Ophthalmologica. 1984. 188 (3): 148-152.
10. Bonnet, Mireille und Sylvie Guenoun. *Surgical risk factors for severe postoperative proliferative vitreoretinopathy (PVR) in retinal detachment with grade B PVR*. In: Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1995. 233 (12): 789-791.
11. Bonnet, Mireille et al. *Cryopexy in primary rhegmatogenous retinal detachment: a risk factor for postoperative proliferative vitreoretinopathy?* In: Graefe's Archive for Clinical

- and Experimental Ophthalmology. 1996. 234 (12): 739-743.
12. Burton, Thomas C. *Recovery of visual acuity after retinal detachment involving the macula.* In: Transactions of the American Ophthalmological Society. 1982. 80: 475-497.
 13. Byer, Norman E. *Kann die rhegmatogene Netzhautablösung verhindert werden? Überlegungen zur Geschichte der "prophylaktischen" Behandlung der Netzhautablösung.* In: Der Ophthalmologe. 2000. 97 (10): 696-702.
 14. Campochiaro, Peter A. et al. *Cryotherapy enhances intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithelial cells.* In: Archives of Ophthalmology. 1985. 1103 (3): 434-436.
 15. Charteries, David G. et al. *Proliferative vitreoretinopathy-developments in adjunctive treatment and retinal pathology.* In: Eye. 2002. 16: 369-374.
 16. Cowley, Marianne et al. *Clinical risk factor for proliferative vitreoretinopathy.* In: Archives of Ophthalmology. 1989. 107 (8): 1147-1151.
 17. Diederer, Roselie M.H. et al. *Scleral buckling surgery after macula-off retinal detachment: worse visual outcome after more than 6 days.* In: Ophthalmology. 2007. 114 (4): 705-709.
 18. Duquesne, Niolas et al. *Preoperative vitreous hemorrhage associated with rhegmatogenous retinal detachment: a risk factor for postoperative proliferative vitreoretinopathy?* In: Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 1996. 234 (11): 677-682.
 19. Feltgen, Nicolas und Peter Walter. *Rhegmatogenous retinal detachment - an ophthalmologic emergency.* In: Deutsches Ärzteblatt. 2014. 111(1-2): 12-22.
 20. Frank, Amanda K. et al. *The codon 72 polymorphism of the p53 regulates interaction with NF- κ B and transactivation of genes involved in immunity and inflammation.* In: Molecular and Cellular Biology. 2011. 31 (6): 1201-1213.
 21. Garweg, Justus G. et al. *Pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in retinal detachment.* In: Survey of Ophthalmology. 2013. 58 (4): 321-329.
 22. Ghazi, N.G. und W.R. Green. *Pathology and pathogenesis of retinal detachment.* In: Eye 2002. 16 (4): 411-421.
 23. Gilbert, Clare et al. *Inflammation and the formation of epiretinal membranes.* In: Eye. 1988. 2: S140-S156.
 24. Girard, Philippe et al. *Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery.* In: Retina. 1994. 14 (5): 417-424.
 25. Glaser, Bert M. et al. *Cryotherapy during surgery for giant retinal tears and intravitreal dispersion of viable retinal pigment epithel cells.* In: Ophthalmology. 1993. 100 (4): 466-470.
 26. Grehn, Franz. *Augenheilkunde.* 31. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2012.

27. Grizzard, Sanderson W. et al. *Pneumatic retinopexy failures: cause, prevention, timing and management*. In: Ophthalmology. 1995. 102 (6): 929-936.
28. Heimann, Heinrich. *Operationsverfahren bei rhegmatogener Ablatio retinae*. In: Der Ophthalmologe. 2008. 105 (1): 5-6.
29. Heimann, Heinrich. *Netzhautablösung. Teil 1: Vorstufen, Symptomatik und diagnostisches Vorgehen*. In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2012a. 229: 651-670.
30. Heimann, Heinrich. *Netzhautablösung. Teil 2: chirurgisches Vorgehen*. In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2012b. 229: 745-763.
31. Hinton, D.R. et al. *Novel growth factors involved in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy*. In: Eye. 2002. 16: 422-428.
32. Ho, Cheng-Lien et. al. *Selection of scleral buckling for primary retinal detachment*. In: Ophthalmologica. 2002. 216 (1): 33-39.
33. Howell, Martin et al. *Gene polymorphisms, inflammatory diseases and cancer*. In: Proceedings of the Nutrition Society. 2002. 61 (4): 447-456.
34. Iandiev, Ianors et. al. *Proliferative Vitreoretinopathie-Pathogenese und Therapie*. In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 2010. 227: 168-174.
35. Iwakuma, Tomoo und Guillermina Lozano. *MDM2, An introduction*. In: Molecular Cancer Research. 2003. 1: 993-1000.
36. Jaccoma, Edward et al. *Cryotherapy causes extensive breakdown of the blood-retinal barrier. A comparison with argon laser photocoagulation*. In: Archives of Ophthalmology. 1985. 103 (11): 1728-1730.
37. Kampik, Anslem und Franz Grehn. *Augenärztliche Therapie*. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2002.
38. Kim, Bongsu et al. *Retinal MMP-12, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 expression in murine experimental retinal detachment*. In: Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2014. 55 (4): 2031-2040.
39. Koerner, Fritz et al. *Proliferative Vitreoretinopathie: Beziehung zu Amotio-Ausdehnung, Rißgröße und Koagulationsfläche*. In: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde. 1988.: 465-567.
40. Kon Chee Hing et al. *A prospective study of matrix metalloproteinases in proliferative vitreoretinopathy*. In: Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1998. 39 (8): 1524-1529.
41. Kon, Chee Hing et al. *Risk factors for proliferative vitreoretinopathy after primary vitrectomy: a prospective study*. In: British Journal of Ophthalmology. 2000. 84: 506-511

42. Kon, Chee Hing et al. *Risk factors in proliferative vitreoretinopathy*. In: Kirchhof, Bernd und David Wong (Hrsg.): *Essentials of Ophthalmology: Vitreo-retinal Surgery*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2005.
43. Kreissig, Ingrid. *A practical guide to minimal surgery for retinal detachment, Band 2*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2000.
44. Lambrou, Fred H. et al. *Effect of silicon oil on experimental traction retinal detachment*. In: *Archives of Ophthalmology*. 1987. 105 (9): 1269-1272.
45. Lang, Gerhard K. *Augenheilkunde*. 5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2003.
46. Lang, Gerhard K. und Gabriele E. Lang (Hrsg.). *Augenheilkunde essentials*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2015.
47. Laqua, Horst und Robert Machema. *Glial cell proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation)*. In: *American Journal of Ophthalmology*. 1975a. 80 (4): 602-618.
48. Laqua, Horst und Robert Machema. *Clinical-pathological correlation in massive periretinal proliferation*. In: *American Journal of Ophthalmology*. 1975b. 80 (5): 913-929.
49. Liesehoff, Ontje und Anselm Kampik. *Risiko der Ablatio retinae bei Pseudophakie und axialer Myopie*. In: *Der Ophthalmologe*. 1994. 9: 1807-1810.
50. Lewis, Hilel et al. *Persilicone proliferation after vitrectomy for proliferative vitreoretinopathy*. In: *Ophthalmology*. 1988. 95 (5): 583-591.
51. Limb, Astrid G. et al. *Soluble TNF receptors in vitreoretinal proliferative disease*. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2001. 42 (7) 1586-1591.
52. Machemer, Robert et al. *An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy*. In: *American Journal of Ophthalmology*. 1991. 112 (2): 159-165.
53. Marmor, Michael. *Mechanism of normal retinal adhesion*. In: *Progress in Retinal Research*. 1993. 12: 179–204.
54. Mendes, Thais Sousa et al. *Evaluation of retinectomy in the treatment of severe proliferative vitreoretinopathy*. In: *International Journal of Retina and Vitreous*. 2015. 1: 1-7.
55. Mietz, Holger und Klaus Heimann. *Onset and recurrence of proliferative vitreoretinopathy in various vitreoretinal diseases*. In: *British Journal of Ophthalmology*. 1995. 79 (10): 874-877.
56. Miyake, Kensaku. *Blood retinal barrier in long-standing aphakic eyes after extra- and intracapsular lens extractions*. In: *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1985. 222 (4): 232-233.
57. Miyake, Kensaku et al. *Outward transport of fluorescein from the vitreous in aphakic eyes*. In: *British Journal of Ophthalmology*. 1985. 69 (6). 428-432.

58. Moll, Ute M. und Oleksi Petrenko. *The MDM2-p53 interaction*. In: Molecular Cancer Research. 2003. 1: 1001-1008.
59. Nagasaki H, Shinagawa K und M. Mochizuki. *Risk factors for proliferative vitreoretinopathy*. In: Progress in Retinal and Eye Research. 1998. 17 (1): 77-98.
60. Okun, Edward. *Gross and microscopic pathology in autopsy eyes. III. Retinal breaks without detachment*. In: American Journal of Ophthalmology. 1961. 51 (3): 369-91.
61. Pastor, Carlos J. *Proliferative vitreoretinopathy: An overview*. In: Survey of Ophthalmology. 1998. 43 (1): 3-18.
62. Pastor, Carlos J. et al. *Proliferative vitreoretinopathy: risk factors and pathobiology*. Progress in Retinal and Eye Research. 2002. 21:127-144.
63. Pastor, Carlos J. et al. *Proliferative vitreoretinopathy: A new concept of disease pathogenesis and practical consequences*. In: Progress in Retinal and Eye Research. 2015. 1-30.
64. Pastor-Idoate, Salvador et al. *The p53 Codon 72 Polymorphism (rs1042522) is associated with Proliferative Vitreoretinopathy*. In: Ophthalmology. 2013a. 120: 623-628.
65. Pastor-Idoate, Salvador, et al. *The T309G MDM2 Gene Polymorphism is a novel risk Factor for Proliferative Vitreoretinopathy*. In: PLOS One. 2013b. 8: 1-9.
66. Rachal, William und Thomas Burton. *Changing concepts of failures after retinal detachment surgery*. In: Archives of Ophthalmology. 1979. 97(3): 480-483.
67. Rezar, Sandra et al. *Macula-on versus macula-off pseudophakic rhegmatogenous retinal detachment following primary 23-gauge vitrectomy plus endotamponade*. 2015. 41 (4): 543-550.
68. Ricker, Lukas J.A.G. et al. *Prediction of proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery: Potential of biomarker profiling*. 2012. 154 (2): 347-354.
69. Rojas, Jimena et al. *A strong genetic association between the tumor necrosis factor locus and proliferative vitreoretinopathy: the retina 4 project*. In: Ophthalmology. 2010. 117: 2417-2423.
70. Rojas, Jimena et al. *A genetic case-control study confirms the implication of SMAD7 and TNF locus in the development of proliferative vitreoretinopathy*. In: Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2013. 54 (3): 1665-1678.
71. Ross, William H. und Frank Stockl. *Visual recovery after retinal detachment*. In: Current Opinion in Ophthalmology. 2000. 11 (3): 191-194.
72. Rutnin, Uthai. und Charles L. Schepens. *Fundus appearance in normal eyes. IV. Retinal breaks and other findings*. 1967. In: American Journal of Ophthalmology. 64 (6): 1063-78.

73. Sachsenweger Matthias: Augenheilkunde. 2. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2003.
74. Saika, Shizuya et al. *Effect of Smad 7 gene overexpression on transforming growth factor beta-induced retinal pigment fibrosis in a proliferative vitreoretinopathy mouse model*. In: Archives of Ophthalmology. 2007. 125 (5): 647-654.
75. Saika, Shizuya et al. *Epithelial-mesenchymal transition as a therapeutic target for prevention of ocular tissue fibrosis*. In: Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets. 2008. 8: 69-76.
76. Sandner, Dirk. *Prognose, Therapie und Visusergebnisse alter PVR-Ablationes*. In: Klinische Monatsblätter Augenheilkunde. 2008. S03 (225): R46.
77. Shimada, Hiroyuki. *Basic study on pars plana vitrectomy. Part 2. Electron-microscopic study of the effect on the blood-ocular barrier of the monkey eyes using horseradish peroxidase tracer technique*. In: Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1982. 86 (7): 669-686.
78. Spitzer, Martin und Kai Januschowski. *Gesunder Glaskörper und seine Alterung*. In: Der Ophthalmologe. 2015. 112: 552-558.
79. Symeonidis, Chrysanthos et al. *Correlation of the extent and duration of rhegmatogenous retinal detachment with the expression of matrix metalloproteinases in the vitreous*. In: Retina. 2007. 27 (9): 1279-1285.
80. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Risk factors for idiopathic rhegmatogenous retinal detachment*. In: American Journal of Epidemiology. 1993. 137 (7): 749-757.
81. The Retina Society Terminology Committee. *The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy*. In: Ophthalmologica. 1983. 90: 121-125.
82. Todd, John et al. *Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes*. In: Nature Genetics. 2007. 39 (7): 857-864
83. Velikay, Michaela. *Neue Aspekte in der Behandlung der rhegmatogenen proliferativen Vitreoretinopathie*. In: Spektrum der Augenheilkunde. 1995. 9 (10): 3-18.
84. Webster, Lynne et al. *Predominance of MMP-1 and MMP-2 in epiretinal and subretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy*. In: Experimental Eye Research. 1999. 68 (1): 91-98.
85. Wiedemann, Peter et al. *Adjunctive daunorubicin in the treatment of proliferative vitreoretinopathy. Results of a multicenter clinical trial*. In: American Journal of Ophthalmology. 1998. 126: 550-559.
86. Yanyali, Ates and Miereille Bonnet. *Risk factor of postoperative proliferative vitreoretinopathy in giant tears*. In: Journal Francais d'Ophtalmologie. 1996. 19 (3): 175-180.

87. Yoshino, Yukio et al. *Comparative study of clinical factors predisposing patients to proliferative vitreoretinopathy*. In: Retina. 1989. 9 (2): 97-100.

9. Anhang

9.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PVR-Ablatio	11
Abbildung 2: Altersverteilung des Patientenkollektives	22
Abbildung 3: Linsenstatus Gruppe A	24
Abbildung 4: Linsenstatus Gruppe B	24
Abbildung 5: präoperativer Visus Gruppe A	25
Abbildung 6: präoperativer Visus Gruppe B	25
Abbildung 7: Ausdehnung der Ablatio Gruppe A	26
Abbildung 8: Ausdehnung der Ablatio Gruppe B	26
Abbildung 9: präoperative PVR Gruppe A	28
Abbildung 10: präoperative PVR Gruppe B	28
Abbildung 11: Art der Tamponade Gruppe A	31
Abbildung 12: Art der Tamponade Gruppe B	31

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 :PVR-Stadien nach der Einteilung der Retinal Society Classification, 1983	12
Tabelle 2: PVR-Stadien nach Machemer, 1991	13
Tabelle 3: Übersichtsdaten des Patientenkollektives	21
Tabelle 4: Überblick präoperative Parameter	23
Tabelle 5: Odds-Ratio Ausdehnung der Ablatio	26
Tabelle 6: präoperative Laser-/Kryokoagulation im Vergleich zwischen Gruppe A und B	29
Tabelle 7: Überblick intraoperative Parameter	30
Tabelle 8: Überblick postoperative Parameter	32
Tabelle 9: postoperativer Vorderkammerreiz im Vergleich zwischen Gruppe A und B	33
Tabelle 10: Überblick genetische Daten	34
Tabelle 11: positiver prädiktiver Wert	35
Tabelle 12: Ergebnisse der genetischen Auswertung	51
Tabelle 13: Ergebnisse ANOVA	51

10. Danksagung

Herrn PD Dr. med. Armin Wolf danke ich vielmals für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit. Zudem möchte ich mich für die stetige konstruktive Hilfestellung und sein Engagement bei der Betreuung und Verwirklichung dieser Dissertation bedanken.

Den MitarbeiterInnen der Augenklinik der LMU München danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. rer. biol. Hum. Dipl-Phys. Markus Schaumberger für die Einführung in die Statistik mittels SPSS sowie die Unterstützung bei Computerproblemen.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinem Freund für ihre Geduld und Unterstützung bedanken.

11. Eidesstattliche Versicherung

Bayer, Iris

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

***Prospektive Evaluierung des singulären Nukleotid
Polymorphismus rs2229094 T→C auf dem Tumor Nekrose
Faktor Locus im Hinblick auf die Prädisposition zur Entwicklung
einer Proliferativen Vitreoretinopathie nach Ablatiochirurgie***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, 14.01.2019

Iris Bayer

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand